Nicht für den Austausch

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. Chiari.)

Über Inselzelladenome und Inselzellcarcinome der Bauchspeicheldrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Masahiko Isaji
aus Japan

Breslau 1940

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H., Breslau 1, Ursulinerstraße 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Prof. Dr. Staemmler

Dekan: Prof. Dr. Gottron

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der „Frankfurter Zeitschrift für Pathologie".
53. Band. 1939.
Verlag von J. F. Bergmann in München.

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Wien.
(Vorstand: Prof. Dr. H. Chiari.)

Über Inselzelladenome und Inselzellcarcinome der Bauchspeicheldrüse.

Von

Masahiko Isaji (Tokio, Japan).

Mit 5 Abbildungen im Text.

A. Inselzelladenome.

Mitteilungen über Inselzelltumoren der Bauchspeicheldrüse sind, seitdem *Nicholls* 1902 als erster auf derartige Gewächse hingewiesen hat, nicht gerade selten im Schrifttum zu finden. Es ist auch *Ghon* durchaus beizupflichten, wenn er sagt, dass die soliden Adenome des Pankreas in der Regel solche der *Langerhansschen* Inseln sind. Besonders in neuerer Zeit wurde den Inseladenomen und Inselzellcarcinomen deswegen mehr Interesse entgegengebracht, weil sie im Hinblick auf die mögliche biologische Leistung der sie aufbauenden Zellen eine mit ihrer Kleinheit stark im Gegensatz stehende grosse klinische Bedeutung besitzen können. *Rollett* dürfte 1912 der erste gewesen sein, der die Frage nach einer Störung des Stoffwechsels durch diese Gewächse überhaupt aufgeworfen hat. Doch sind seine Überlegungen anscheinend erst 1923 von *Harris* wieder aufgegriffen worden. Die Erweiterung unserer Kenntnisse findet bei den Mitteilungen über Inselzellgewächse des Pankreas aber auch noch in einer anderen Richtung ihren Ausdruck. Enthalten die älteren Publikationen häufig Hinweise auf das Vorliegen oder das Fehlen eines Diabetes mellitus, so rückt seit *Bantings* Entdeckung die Hypoglykämie mit allen ihren Symptomen in den Vordergrund des Interesses. Obwohl auch noch in neuerer Zeit von einzelnen eine Beeinflussung der *Langerhansschen* Inseln von seiten des Tumors hierfür mit in Erwägung gezogen wird, findet die Erniedrigung des Blutzuckerspiegels durch den Nachweis einer insulinartigen Substanz im Geschwulstgewebe selbst (1927) durch *Wilder*, *Allan*, *Power* und *Robertson* in der *Metastase* eines Inselzellcarcinoms bzw. durch *Derick*, *Newton*, *Schulz*, *Bowie* und *Pokorny* (1933) in einem *Inselzelladenom* selbst schliesslich eine viel ungezwungenere Erklärung.

Wir hatten Gelegenheit, zwei Fälle von Inselgewächsen des Pankreas zu beobachten, welche im folgenden mitgeteilt werden sollen. Sie gaben Anlass, die einschlägige Literatur zu verfolgen und zu versuchen, auf Grund der bisherigen Veröffentlichungen ein allgemeines Bild über die Gewächse zu gewinnen, welche als Inselzelltumoren — oder nach einem jüngst von *Laidlaw* gemachten Vorschlage auch als Nesidioblastome — bezeichnet werden.

Fall I. Aus der Vorgeschichte der 48jährigen Kranken, die wir der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. *Eppinger*, dem Vorstand der I. medizinischen Klinik in Wien, verdanken, ist folgendes zu entnehmen:

Familienanamnese: Vater starb mit 68 Jahren an Blasenleiden, Mutter mit 64 Jahren an Herzleiden. Keine Geschwister.

Anamnese der Kranken selbst: Mosaisch, als Kind Masern und Keuchhusten, sonst nach ihrer Angabe immer gesund, verheiratet. Menarche mit 14 Jahren, immer regelmäßig. Ein Partus, ein Abortus, venerische Infektion negiert, kein Nicotin, kein Alkohol.

Am 28. November 1937 wachte Patientin in der Frühe nicht auf, lag mit offenen Augen im Bett und konnte nicht mehr geweckt werden. Nach der Einlieferung in das Spital erwachte sie dort und wurde am nächsten Tag entlassen. Über die damalige Diagnose nichts bekannt.

Im Januar 1938 analoger Anfall. Auf Anraten eines Arztes wurde der Patientin Zuckerwasser gegeben, worauf sie erwachte. Im Februar ein gleicher Anfall, desgleichen am 22. März 1938, als die Menstruation einsetzte und am letzten Tage der Menses abermals ein Anfall von Bewusstlosigkeit. Auch die vorhergegangenen Anfälle sollen zeitlich mit der Periode zusammengefallen sein. Wegen dieser Anfälle wurde die Kranke am 30. März 1938 in die I. medizinische Klinik in Wien aufgenommen.

Die hier vorgenommene Untersuchung ergab folgenden Befund:

Status praesens:

158 cm lange, 81 kg schwere Frau von kräftigem Knochenbau und ebensolcher Muskulatur, in gutem Ernährungszustand; Kopfhaar schütter, auffallende Bartbehaarung, feminine Schambehaarung, Mammae o. B., Schädel, Augen und Hirnnerven o. B. Hals kurz, dick, Thyreoidea etwas vergrössert, Lungen und Herz o. B. Das Abdomen etwas über dem Thoraxniveau, weich, Leber und Milz nicht palpabel, keine pathologische Resistenz tastbar. Reflexe normal, keine pathologischen Reflexe, Puls 80, Blutdruck 135/75 R. R. Senkung 30′—7, 60′—23, *Wassermannsche* Reaktion negativ, kein Fieber.

Harnbefund am 30. März 1938: Menge 1000 ccm, spezifisches Gewicht 1,025, Albumen in Spuren, Saccharum negativ, Aceton in Spuren, Na. 213 mg%, K. 256 mg%, Harnsäure 40 mg%, sonst ergab die Harnuntersuchung keine Abweichung von der Norm.

Die Untersuchung des Blutes zeigte 4200000 Erythrocyten, 7000 weisse Blutzellen in normalem Verhältnis. Die chemische Untersuchung des Blutes deckte eine Menge von 257 mg% Na. und 17 mg% K. auf, sowie eine Harnsäuremenge von 2,6 mg%. Die vorgenommene Blutzuckerbestimmung ergab folgende Nüchternwerte:

8 h —	40 mg%	12 h —	57 mg%
9 h —	45 „	13 h —	62 „ nach dem Essen
10 h —	60 „	15 h —	120 „
11 h —	48 „		

Nach oraler Zufuhr von 100 g Dextrose stieg der Blutzuckerwert von 57 mg% in folgender Weise an:

Ausgangswert 57 mg%, 100 g Dextrose,

nach	½ h —	120 mg%	2½ h — 207 mg%
	1 h —	174 „	3 h — 144 „
	1½ h —	210 „	4 h — 70 „
	2 h —	231 „	5 h — 55 „

Der Blutzuckerwert war somit nach 4 Stunden wieder auf das Ausgangsniveau zurückgegangen.

Nach Injektion von 1 mg Adrenalin ergaben sich folgende Blutzuckerwerte:

Ausgangswert 55 mg%

nach	½ h — 46 mg%	2½ h — 142 mg%
	1 h — 90 „	3 h — 104 „
	1½ h — 127 „	4 h — 93 „
	2 h — 130 „	

Hieraus geht hervor, dass nach der Injektion von 1 mg Adrenalin der Blutzucker nach 1 Stunde ungefähr den doppelten Wert, nach 2½ Stunden die dreifache Höhe des Nüchternwertes erreicht und dann wieder absinkt. Des weiteren wurde das Verhalten des Blutzuckers nach der Injektion von 14 Einheiten Insulin (Sanabo) und Protamin-Zink-Insulin geprüft. Es ergab sich, dass das gewöhnliche Insulin „Sanabo" in dieser Menge zugeführt ein Absinken des Blutzuckerspiegels von einem Ausgangswert von 73 mg% nach einer halben Stunde auf 57 mg% und nach einer vollen Stunde auf 41 mg% zur Folge hatte. Ausser dieser geringfügigen Senkung trat keine weitere Veränderung ein.

Das Protamin-Zink-Insulin, in der Menge von 14 Einheiten gegeben, beeinflusste den Blutzuckerspiegel (nüchtern) überhaupt nicht.

Während des weiteren Aufenthaltes in der Klinik änderten sich die Blutzuckerwerte nicht.

Die Patientin erhielt eine entsprechende Kost und zeitweise morgens 20 g Zucker in Wasser und wurde am 21. April 1938 symptomfrei entlassen.

Am 25. April 1938 wurde die Frau erneut in bewusstlosem Zustand eingeliefert. Die Angehörigen gaben an, dass sie vor 3 Tagen in der Frühe nicht mehr zu wecken war und seit dieser Zeit auch nicht mehr zum Bewusstsein gekommen sei. Manchmal hätte sie leichte Anfälle von Schüttelkrämpfen gezeigt. Die Untersuchung der bewusstlosen Kranken zeigte ausser engen, träge reagierenden Pupillen ein Fehlen sämtlicher Reflexe und rechts positiven Babinski. Über beiden Lungen starkes Rasseln. Fieber bis 38,5. Harn: Spuren von Aceton. Blutzucker 38 mg%. Liquorzucker 7 mg%. Auf Zufuhr von Coramin, Strophantin und Dextrose-Ringerlösung kam die Kranke wieder zu sich. Nach Schwinden des akuten Lungenödems wurde eine Pneumonie festgestellt. Die Liquoruntersuchung ergab stark erhöhten Druck (222 mm beim Liegen), *Nonne-Apeltsche* Reaktion positiv, Pandy positiv, 282/3 Zellen. Unter zunehmenden Zeichen der Lungenentzündung starb die Kranke am 3. Mai 1938. Die klinische Diagnose lautete: Endogene Spontanhypoglykämie. Interrenalismus (hypophysär, Nebennierenrinde?, Pankreas?).

Die 7 Stunden nach dem Tode vorgenommene Autopsie ergab als unmittelbare Todesursache eine beiderseitige Lobulärpneumonie in den Unterlappen. Aus dem übrigen Obduktionsbefund sei nur folgendes hier hervorgehoben:

Frische Thrombose einer kleinen Vena cerebri superior und Ödem des Gehirns, vergesellschaftet mit kleinsten Blutungen.

Hypophyse 17:11:9 mm, 0,9 g schwer, querer Durchmesser etwas vergrössert, die Schnittfläche o. B. Glandula pinealis 6:5:3 mm, 0,7 g schwer, unverändert. Schilddrüse 6:5½:1 cm, 22 g schwer, ihr Parenchym blass, graurötlich, mäßig kolloidreich. Epithelkörperchen, bis auf das rechte untere, von normaler Form und Grösse, 5:5:2 mm im Mittel messend, 0,6 g schwer. Das rechte untere 1½:1:1 cm gross, grösstenteils von einer Cyste eingenommen, nur am unteren Pol ein schmaler Rest von anscheinend normalem Epithelkörperchenparenchym. Die Nebennieren mäßig lipoidhaltig, normal geformt, aber etwas vergrössert, die rechte 5:5:0,5, die linke 5:3:0,6 cm gross, beide je 6½ g schwer. Das linke Ovarium walnussgross, mit einer

kirschengrossen Follikelcyste. Das rechte Ovarium marillengross, zur Gänze von einer Dermoidcyste eingenommen.

Das *Pankreas* verhältnismäßig schmächtig, 16:3:2 cm messend. Im äussersten Ende der Cauda pancreatis ein scharf umschriebener, annähernd rundlicher, mäßig derber, 17:23:15 mm messender Knoten (Abb. 1). Dieser zeigt eine zarte bindegewebige Kapsel und auf der Schnittfläche ein grauweissliches, homogen erscheinendes Gewebe, das durch einzelne zarte, bindegewebige Septen in wechselnd grosse Areale unterteilt wird. Das benachbarte Pankreasgewebe ebenso wie das übrige Bauchspeicheldrüsenparenchym ziemlich groblappig, leicht fettdurchwachsen, sonst aber unverändert.

Abb. 1. Inselzelladenom der Cauda pancreatis.

Die *histologische Untersuchung* der Glandula pinealis ergab, abgesehen von reichlich Acervulus, keine pathologischen Veränderungen. Die Thyreoidea erschien unverändert. Die Epithelkörperchen waren zum Teil stark fett durchwachsen. Eosinophile Zellen in ihnen spärlich vertreten, nur hier und da, dann aber in Form kleiner Gruppen, zu sehen. Das rechte untere Epithelkörperchen ebenfalls fettdurchwachsen, der erwähnten Cyste eng anliegend, atrophisch. Die Cyste selbst von kubischen Epithelzellen ausgekleidet, als Inhalt mit Eosin sich rötlich anfärbende feintropfige bis körnige Massen. Die Nebennieren zeigten in mehreren untersuchten Schnitten normale Verhältnisse. Auch die Adenohypophyse bot hinsichtlich Zahl und Anordnung der einzelnen Zellarten keine Abweichung von der Norm. Die Neurohypophyse o. B. In der Leber, abgesehen von einem kleinen etwa kirschengrossen soliden Adenom, keine Veränderung. Die Best-Färbung zum Nachweis von Glykogen fällt in einzelnen Leberzellen positiv aus, dagegen ist in den parenchymatös degenerierten Nieren kein Glykogen nachzuweisen. Das rechte Ovarium enthält neben einem Corpus luteum eine grössere Follikelcyste, ausserdem zahlreiche in Reifung befindliche Follikel. Im linken Eierstock ein typisches Dermoid. Das Ovarialstroma auch dieser Seite enthält mehrere Follikel in verschiedenen Stadien der Reifung.

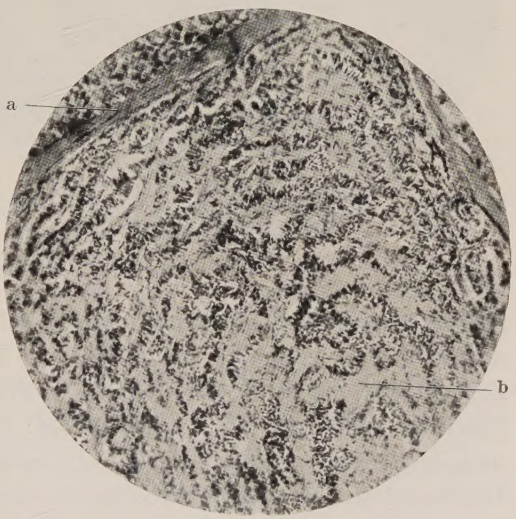

Abb. 2. Trabeculäres Inselzelladenom (schwache Vergrösserung). a = grössere bindegewebige Septen, b = „hyaline Balken".

Der beschriebene *knotenförmige Tumor* im Schwanzteil der *Bauchspeicheldrüse* zeigt bei schwacher Vergrösserung eine deutliche Felderung durch breitere Bindegewebssepten, welche die einzelnen Geschwulstareale zusammenhalten (Abb. 2a). Diese letzteren bauen sich aus Strängen säulenartig nebeneinander liegender Zellen auf, welche teils gewunden, teils gerade verlaufen und zwischen sich entweder wenig Bindegewebe halten oder es findet sich zwischen den Zellsträngen solches reichlich, sogar in Form von wie hyalin umgewandelter Balken (Abb. 2b). Gefässe und zwar dünnwandige in diesem interstitiellen Bindegewebe reichlich entwickelt. Ihnen liegen oftmals Geschwulstzellen

innig an, so dass stellenweise zwischen Gefässlumen und Tumorzelle bloss eine Endothelzelle zu liegen scheint. Bei stärkerer Vergrösserung (Abb. 3) sind an den Geschwulstzellen folgende Einzelheiten zu erkennen: Ihre Kerne sind zumeist längsoval, sogar spindelig, nur selten rundlich, zeigen ein mäßig reichliches Chromatingerüst und deutliche Nucleolen. Ebenso wie die Zellen selbst sind auch die Kerne derselben quer zu der Längsachse der Zellensäule angeordnet.

Das Protoplasma der Geschwulstzellen färbt sich mit Eosin zart rosa an. In Mallorypräparaten erscheint es leicht bläulich bis schmutziggrau, in van Gieson-Färbung braun. Eine Granulierung des Zelleibes ist nicht zu sehen. Zwischen den Tumorzellen keine Gitterfasern nachweisbar. Die *Massonsche* Färbung fällt an den Geschwulstzellen negativ aus. Schleim oder Glykogen ist in den Geschwulstzellen nicht nachzuweisen. Allenthalben ist durch eine bindegewebige Kapsel, welche nirgends durchbrochen wird, die Abgrenzung des Tumors gegen das Pankreasparenchym gegeben. Letzteres ist in der Nachbarschaft der Geschwulst leicht druckatrophisch, sonst unverändert, enthält ziemlich reichlich grosse unversehrte *Langerhanssche* Inseln.

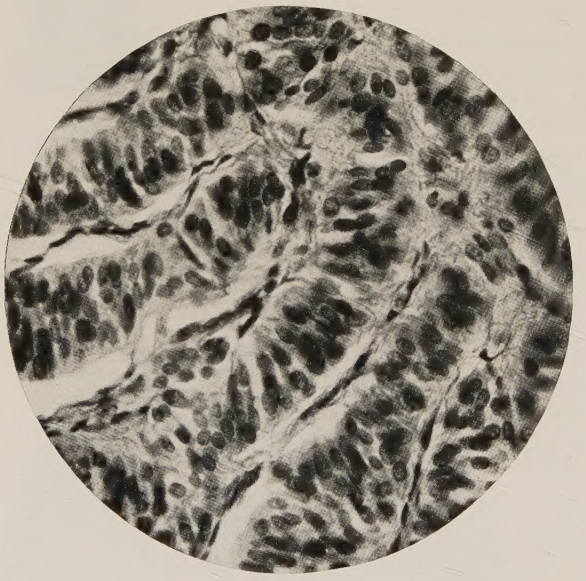

Abb. 3. Trabeculäres Inselzelladenom (starke Vergrösserung).

Das histologische Bild entspricht somit dem einer soliden epithelialen Geschwulst. Lumina waren auch in zahlreichen untersuchten Schnitten nicht zu sehen, so dass der Tumor am besten als solides, und zwar im Hinblick auf die geschilderte säulen- oder strangartige Anordnung der Epithelzellen als *trabekuläres Adenom* zu bezeichnen ist.

Dieses mikroskopische Aussehen des Tumors erschien auffallend insofern, als nicht das typische Bild eines Inseladenoms vorlag, wie man dies nach dem klinischen Symptom der Hypoglykämie hätte erwarten sollen. Zeigten doch die Zellen des Adenoms morphologisch beträchtliche Abweichungen gegenüber den *Langerhansschen* Inseln: ovale, teilweise sogar spindelige Kerne und keineswegs rundliche oder polygonale Zellen, wie in den *Langerhansschen* Inseln, sondern hochprismatische Form des Protoplasmaleibes. Trotz dieser morphologischen Besonderheiten kann an dem innersekretorischen Charakter der Geschwulst nicht gezweifelt werden. Einerseits spricht der innige Kontakt der Tumorzellen mit den reichlich vorhandenen Blutgefässen dafür, andererseits aber in ganz eindeutiger Weise das Ergebnis der pharmakologischen Untersuchung von Teilen der Geschwulst. Diese Untersuchung, für deren Durchführung wir Herrn Dr. *Warsberg* vom Wiener pharmakologischen Institut zu Dank verpflichtet sind, zeitigte folgendes Resultat: Aus 0,3 g Geschwulst-

gewebe wurde ein Salzsäurealkoholextrakt hergestellt und dieser nach Einengung in Vakuum und Abstumpfung der Säure einem männlichen Kaninchen von 2400 g Gewicht injiziert. Bereits in der ersten Stunde nach der Injektion sank der Blutzucker von 96 mg% auf 71 mg% und erreichte nach 3 Stunden einen tiefsten Wert von 49 mg%, welcher Tiefstand noch eine weitere Stunde anhielt. Durch diesen Versuch konnte einwandfrei der Nachweis geführt werden, dass in dem Geschwulstgewebe Substanzen vorhanden sind, die den Blutzuckerspiegel zu senken vermögen, wie dies für die *Langerhansschen* Inseln und die von ihnen ausgehenden Inseladenome mit als kennzeichnend gilt. Dadurch erscheint auch für den vorliegenden Fall der Beweis, dass ein Inseladenom vorlag, obwohl die Geschwulst histologisch weitgehend von dem bekannten Bild der Inselzellen abwich, gegeben.

Der **II. Fall,** der uns in liebenswürdiger Weise von Herrn Primarius Dr. *Dibold* zur Verfügung gestellt wurde, betrifft eine 63jährige Frau.

Aus der Vorgeschichte der Kranken sei folgendes angeführt: Familienanamnese belanglos. An Kinderkrankheiten: Scharlach, Diphtherie, Gelenkentzündung.

1910 Totalexstirpation des Uterus wegen Myom. Ohroperation rechts. Seither „abscence" Anfälle, die mit Thyreoidintabletten erfolgreich behandelt wurden. 1926 eines Morgens kein spontanes Erwachen, vielmehr kam die Patientin erst nach Einflössen von Kaffee wieder zu sich. In der Folgezeit plötzliche Bewusstlosigkeitsattaken bei der Arbeit, aber nie nach dem Essen. Bei Hunger habe die Frau Schwächegefühl, Zittern und Schwindel. 1929 wurde auf Grund einer röntgenologischen Untersuchung ein intrasellarer Hypophysentumor angenommen und das Krankheitsbild als hypophysäre Hypoglykämie aufgefasst *(J. Wilder)*. In den folgenden Jahren wiederholt Anfälle von Bewusstlosigkeit, die jetzt auch mit Krämpfen vergesellschaftet waren; zur gleichen Zeit Auftreten von akromegaloiden Veränderungen des Gesichtes und der Hände, Gewichtszunahme um 5 kg, mit reichlichem Fettansatz an Brust und Hüften. Kopfschmerz.

Aus dem bei der zweiten Spitalaufnahme im Jahre 1932 erhobenen Befund sei angeführt, dass die leicht adipöse Kranke zwar eine plumpe Nase, sonst aber im Gesicht keinerlei Zeichen einer Akromegalie bot. Die Schilddrüse war in beiden Lappen diffus vergrössert, Herz etwas nach links verbreitert, zweiter Aortenton akzentuiert. Sonst der somatische Befund o. B., keine Hemianopsie. Psychisch ist die Kranke streitsüchtig, hemmungslos.

Die Untersuchung des Blutes ergab normale Werte für Calcium, Phosphor, Chloride, Bilirubin, Blutharnsäure, Cholesterin, Rest-Stickstoff. Desgleichen zeigt die Diastase normale Werte, ebenso die Milchsäure, das Bluteiweissbild. Auch das Blutzellbild entsprach ziemlich der Norm. Die Blutzuckerwerte bewegten sich bei äusserst kohlehydratreicher Kost zwischen 70 und 100 mg%, hingegen betrug der niedrigste Nüchternwert 41 mg%.

Die hypoglykämischen Anfälle der Kranken wurden durch entsprechende Diät beeinflusst.

Während des dritten Spitalaufenthaltes im Jahre 1936 war der Zustand der Kranken ein wesentlich schlechterer. Es wurde daher der Frau die operative Entfernung eines jetzt angenommenen Pankreasadenoms vorgeschlagen.

Die Operation (Prof. *Schönbauer*) bestätigte diese klinische Diagnose und brachte nach Eröffnung der Bursa omentalis eine von der Mitte des Pankreas aus-

gehende, fest mit diesem verwachsene „Cyste" zur Ansicht. Diese wurde samt dem angrenzenden Bauchspeicheldrüsengewebe entfernt.

Nach der Operation erhielt die Kranke in mehrstündigen Intervallen Dextroselösung intravenös. Blutzucker zwischen 148 mg% und 312 mg%. Am nächsten Tage betrug der Nüchternwert 320 mg%. Vereinzelt „Anfälle" am Vormittag, am Nachmittag neuerlicher „Anfall" und unter den Zeichen des Lungenödems erfolgte um 16.30 Uhr der Tod der Frau.

Die Autopsie (Prof. *Erdheim*) ergab als unmittelbare Todesursache eine frische hämorrhagische Pneumonie im rechten Lungenunterlappen. Aus dem übrigen Obduktionsbefund sei nur hervorgehoben, dass die 1,23 g schwere Hypophyse keinen Tumor beherbergte, wohl aber sich im Vorderlappen mehrere weissliche Einlagerungen zeigten, die sich histologisch als tuberkulöse Veränderungen erwiesen. Die Nebennieren waren lipoidreich, von normaler Form und Grösse, in dem linken Lappen der 83 g schweren Schilddrüse fand sich ein dattelgrosses, teilweise verkalktes und cystisch degeneriertes Adenom. Das Pankreas, welches in der Mitte seines Körpers einen frischen operativen Defekt erkennen liess, zeigte im Schwanzteil eine starke Erweiterung des Ductus Wirsungianus und eine Atrophie des Caudaparenchyms — beides Folgen des durch die entfernte Geschwulst ausgeübten Druckes. Das Pankreas wog 58 g und war trotz allgemeiner Adipositas der Leiche nicht fettdurchwachsen. In unmittelbarer Nachbarschaft der Operationshöhle kleine Fettgewebsnekroseherde.

Das durch die Operation entfernte Stück der Bauchspeicheldrüse war 4,8 cm lang, 2,2 cm breit, an der dicksten Stelle 4 cm dick, 16 g schwer. Der Hauptsache nach besteht dasselbe aus einem 3,4:4 cm grossen, annähernd kugeligen Tumor. Er nimmt mit seinem grössten Teil den Pankreaskörper selbst ein, ragt aber mit einem etwa 1½ cm im Durchmesser haltenden Anteil über die Oberfläche des Organes vor. Der Tumor zeigt beim Betasten eine ziemlich derbe, prall elastische Konsistenz mit Andeutung von Fluktuation. Nur an dem einen Ende des Resektionspräparates fühlt man einen harten, anscheinend soliden Knoten von rein kugeliger Form und etwa Haselnussgrösse. Auf der Schnittfläche durch die Geschwulst zeigt sich, dass dieselbe vorwiegend aus kleinen, etwa pfefferkorngrossen, aber auch bis 14 mm im Durchmesser haltenden dünnwandigen, von klarer leicht viscider Flüssigkeit erfüllten Cystchen besteht. Nur in einer Cyste, wohl infolge vorangegangener Blutung, schwärzlichbrauner Inhalt. Die Innenfläche der Cysten glatt. Nur der oben erwähnte, schon bei der Betastung von aussen als derber Knoten imponierende Geschwulstanteil erscheint auch auf der Schnittfläche als solider, kugeliger, 14:12 mm grosser, scharf abgegrenzter Knoten. Seine Farbe ist grauweiss, im Zentrum fleckweise rot wie von Blutungen und auch gelblich. Die Schnittfläche ist homogen. Das übrige dem Tumor aussen anhaftende Pankreasparenchym zeigt für das freie Auge keine Veränderung.

Histologische Untersuchung: Die Geschwulst (Abb. 4) zeigt in dem makroskopisch als cystisch erschienenen Anteil das Bild eines *Cystadenoms* (Abb. 4a). Die Innenfläche der Cysten wird dabei von einem teils mehrschichtigen, teils einschichtigen Epithel überzogen, welches teils kubisch, teils cylindrisch ist. Zwischen den Zellen sind manchmal Becherzellen eingestreut, die gelegentlich auf grössere Strecken auch allein die Innenfläche der Cysten auskleiden. Nicht so selten sieht man papilläre Excrescenzen. Letzter Umstand spricht für eine etwas lebhaftere Wucherung des Epithels in diesem offensichtlich von den Ausführungsgängen ausgehenden Cyst-

adenom. Der makroskopisch solid erschienene Knoten (Abb. 4b) von derber Konsistenz zeigt histologisch kleinere und grössere Haufen von Epithelzellen, welche

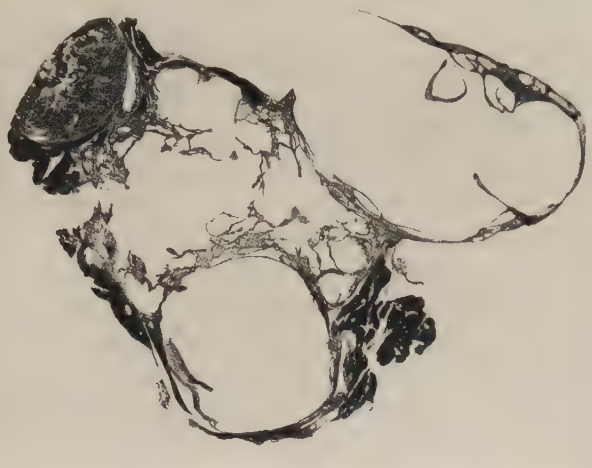

Abb. 4. Cystadenom (rechts) und solides Adenom (links) der Bauchspeicheldrüse.

zumeist polyedrisch begrenzt sind und runde bis ovale, mäßig chromatinreiche Kerne besitzen. Das Protoplasma der Geschwulstzellen nimmt in Hämatoxylin-Eosinschnitt einen blasshellvioletten Farbton an und ist teilweise fein granuliert. Es gleichen diese Geschwulstzellen weitgehend den Inselzellen. Bei genauerer Durchmusterung

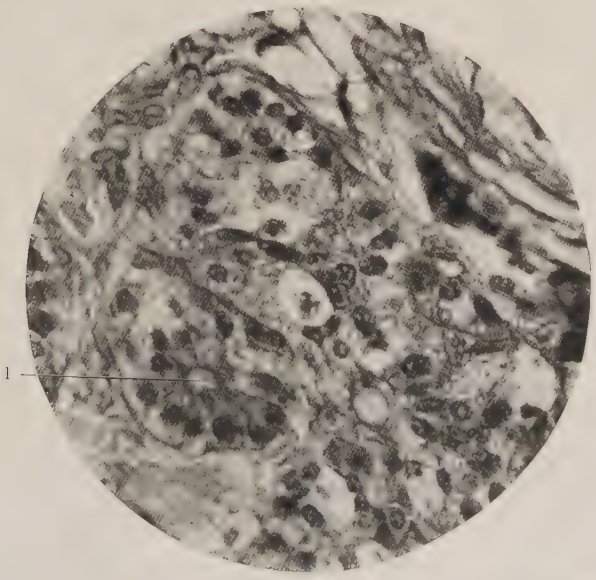

Abb. 5. 1 = Lumenbildung im Adenom (starke Vergrösserung).

der Geschwulst finden sich jedoch in diesen soliden Zellarealen auch Stellen, wo mehr cylindrisch konfigurierte Geschwulstelemente radiär ein kleines Lumen umgeben (Abb. 5). In diesen Lumen vereinzelt mit Eosin sich rot anfärbende Massen. Zwischen

den epithelialen Geschwulstanteilen, die, wie erwähnt, grösstenteils solide sind, findet sich ein reichlich entwickeltes Bindegewebe, das zum Teil hyalin umgewandelt ist. Gefässe sind hier in mäßig reichlicher Menge vorhanden. Nach diesem histologischen Befund handelt es sich somit einerseits um ein cystisches, teilweise papilläres Adenom der Bauchspeicheldrüse, andererseits um ein solides Adenom des Pankreas, in welchem sich ganz vereinzelt kleinste Tubuli nachweisen lassen. Im Hinblick auf die weitgehende Ähnlichkeit der Zellen dieses Adenoms mit denen der *Langerhansschen* Inseln kann wohl kein Zweifel bestehen, dass es sich hier um ein *teils typisch solides, teils tubuläres Inseladenom* handelt. Das die Geschwulst umgebende Pankreas zeigte eine leichte Atrophie des excretorischen Parenchyms. Die *Langerhansschen* Inseln waren teilweise auffallend gross.

Es handelt sich somit in diesem Falle um eine 63jährige Frau, bei welcher die klinischen Symptome der Hypoglykämie seinerzeit als auf einer hypophysären Störung beruhend aufgefasst worden waren. Bei der weiteren Beobachtung konnte jedoch ein Inseladenom des Pankreas gefunden werden. Dieses zeigte den Charakter eines soliden, teilweise jedoch auch tubulären Adenoms. Dieses Adenom lag in unmittelbarer Nachbarschaft eines Cystadenoms der Bauchspeicheldrüse, für das freie Auge mit diesem ein einheitliches Gewächs bildend, so dass man in diesem Falle von einem Kollisionstumor im Sinne *Rob. Meyers* sprechen kann. Dieses Zusammentreffen erscheint deshalb beachtenswert, weil für beide Geschwülste als Matrix letzten Endes Epithelien der Ausführungsgänge anzusehen sind. Die blastomatöse Wucherung derselben führte einerseits zur Bildung eines Cystadenoms, andererseits, entsprechend der fetalen Entwicklung, zur Bildung eines vorwiegend soliden Inselzelladenoms.

Eine Durchsicht des uns zugänglichen Schrifttums ergab, dass Beobachtungen ähnlich unserem ersten Falle, relativ spärlich in der Literatur vertreten sind. Auch Lumenbildung in soliden Adenomen, wie in unserem zweiten Fall, ist ein seltenes Vorkommnis.

Eine gleichzeitige örtliche Vergesellschaftung eines Cystadenoms mit einem soliden Inselzelladenom im Sinne eines Kollisionstumors vermochten wir unter den uns zugänglichen Mitteilungen nicht aufzufinden.

Stellt man die bisher publizierten Fälle von Inseladenomen — wir fanden 59 — zusammen, so lässt sich zunächst bezüglich der absoluten *Häufigkeit* dieser Gewächse sagen, dass sie sehr seltene Vorkommnisse darstellen. Man kann *Whipple* und *Frantz* beipflichten, welche einen Hundertsatz von rund $1^0/_{00}$ angeben, indem sie unter einem Leichengut von 4010 Fällen fünf derartige Tumoren ermittelten. In Betreff der *Geschlechtsverteilung* dieser Gewächse lässt sich angeben, dass Männer und Frauen etwa in gleicher Häufigkeit Träger derartiger Tumoren sind. Fanden wir doch unter 57 Fällen 26 Frauen und 31 Männer. Was die *Altersverteilung* anlangt, so wurden bei Individuen bis zu 10 Jahren zwei Fälle (7 Jahre *Harnapp*, 10 Jahre *Wolf*, *Hare* und *Riggs*), bei Individuen bis zu 20 Jahren ein Fall (19 Jahre *Carr*, *Parker*, *Grove*, *Fisher* und *Larrimore*), bei Individuen bis zu 30 Jahren acht Fälle (*Lloyd*, *Koch*, *Graham* und *Womack*, *Rollett*, *Whipple* und *Frantz* IV. V., *Tomkies*, *Terbrüggen*

und *Frank*), bei Individuen bis zu 40 Jahren neun Fälle (*Lang, Smith* und *Seibel* I., *Gibbs, Ross* und *Tomasch, Barnard, Rienhoff* und *Lewie, Kalbfleisch* II., *Whipple* und *Frantz* I., III.), bei Individuen bis zu 50 Jahren 16 Fälle (*Morse* I. II., *Heiberg, Le Comte, Warren* III., IV., *McClenahan* und *Norris, Womack, Gnagi* und *Graham, Smith* und *Seibel* IV., V., *Miyake*; *O'Leary* und *Womack* I., *Whipple* und *Frantz* II., VI., *Kalbfleisch* I., eigener Fall I.), bei Individuen bis zu 60 Jahren acht Fälle (*Priesel* II., III., *Warren* I., *Natali*; *Büchner* und *Bielschowsky, Cairns* und *Tanner, Derick, Newton, Schulz* und *Pokorny, O'Leary* und *Womack* II.), bei Individuen bis zu 70 Jahren sieben Fälle (*Helmholz, Cecil, Priesel* I.; *Schneider* II., *Walz, Warren* II., eigener Fall II.) gefunden. Der älteste Fall dürfte der von *Schneider* I. sein, der einen 84jährigen Mann betraf. (Ebenso *Kaufmann*.) Es zeigen also auch die Inseladenome der Bauchspeicheldrüse ebenso wie viele andere Gewächse *Zunahme der Häufigkeit mit steigendem Lebensalter* mit einem Punctum maximum zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

Was die *Lokalisation* der Geschwülste anlangt, so scheint der Kopf des Pankreas am seltensten Sitz der Tumoren zu sein (in sieben Fällen 10 Knoten: *Priesel* II., *Smith* und *Seibel* I., *Barnard; Rieenhoff* und *Lewie; Whipple* und *Frantz* III. „B" Knoten; *Kalbfleisch* III. 4 Knoten; *Kaufmann*); am Übergang des Kopfes in den Körper lagen die Tumoren in vier Fällen (*Le Comte; Warren* IV., *Whipple* und *Frantz* II., *Whipple* und *Frantz* IV. 1. Knoten); im Körper waren 21 Fälle (*Rollett; Koch; Priesel* I., II.; *Schneider* I., II.; *Walz; Carr, Parker, Grove, Fisher* und *Larrimore; Ross* und *Tomasch; Smith* und *Seibel* II., III., V.; *Wolf, Hare* und *Riggs; Harnapp; Whipple* und *Frantz* III. „A" Knoten, V.; *Kalbfleisch; Tomkies; Lloyd;* eigener Fall II.), zwischen Körper und Schwanz fanden sich die Geschwülste in fünf Fällen (*McClenahan* und *Norris; Womack, Gnagi* und *Graham; Whipple* und *Frantz* VI.; *Kalbfleisch* I.); währenddem 13mal der Schwanz den Tumor beherbergte (*Gibbs; Nicholls; Helmholz; Cecil; Natali; Büchner* und *Bielschowsky; Cairns* und *Tanner; Derick, Newton, Schülz, Bowie* und *Pokorny; Miyake; Graham* und *Womack; Whipple* und *Frantz* IV.; *Kaufmann;* eigener Fall I.). Es stellt sich daher das Verhältnis von Inseladenom im Kopf des Pankreas zu solchen des Körpers und Schwanzes wie 11:39. Dies steht mit der Tatsache im Einklang, dass, wie bekannt, die Zahl der *Langerhansschen* Inseln im Kopfteil der Bauchspeicheldrüse am niedrigsten ist. Bemerkenswert erscheint der Umstand, dass Inseladenome, wenn auch seltener, auch *multipel* vorkommen können (*Lang; Kalbfleisch* III. 5 Adenome; *Wolf, Hare* und *Riggs; Terbrüggen; Frank; Lloyd; Graham* und *Womack; Whipple* und *Frantz* IV., V.). Dieser Umstand erscheint deswegen von Bedeutung, als darauf bei chirurgischem Eingriff Bedacht zu nehmen sein wird. Auch ist wichtig zu wissen, dass Inseladenome bei der blossen Betrachtung des freigelegten Pankreas sich deswegen der Erkennung entziehen können, da sie, zwar gewöhnlich über die Oberfläche des Organes vorragend, doch auch *in der Tiefe* des Parenchyms gelegen sein können. (*Graham* und *Womack.*) Erst die Palpation bzw. das scharfe Eingehen führt dann zu ihrer Auffindung.

Jahr	Autor	Geschlecht	Alter	Lage	Grösse	Histol. Charakter	Anmerkung
1902	*Nicholls*	?	?	Schwanz	3 : 2,5 mm	Alveolär angeordnete Zellhaufen	
1907	*Helmholz*	m.	65	Schwanz	5 : 3 : 5 mm	Zellstränge aus kubisch-polyedr. Zellen	
1908	*Morse* I. Fall	w.	44	?	5 mm	Zellstränge	
1908	*Morse* II. Fall	m.	46	?	3 mm	wie 1. Fall	
1911	*Cecil*	m.	63	Schwanz	4 : 3 : 5 mm	Zellstränge einschichtig oder acinusförmig	
1911	*Alezais* und *Peyron*	?	?	?	erbsengross	solides Adenom kleine Hohlräume	
1911	*Heiberg*	w.	49	?	6 : 5 mm	im allgemeinen wie normale Insel	Diabetes
1912	*Rollett*	w.	25	Körper	11 mm	Zellstränge vereinzelt Lumina	
1913	*Le Comte*	w.	42	zwischen Körper und Kopf	10 : 7 : 4 mm	solid, kleine Zellen	
1914	*Koch*	w.	22	Körper	14 mm	solid, vereinzelt Lumenbildung	
1922	*Priesel* I. Fall	w.	63	Körper	12 : 10 : 9 mm	solid, teilweise Follikelbildung	
1922	*Priesel* II. Fall	m.	51	Kopf	9 : 10 mm	solid, teilweise Lumina, Bindegewebe reichlich	

1922	*Priesel* III. Fall	m.	60	Körper	3 ½ : 2 ½ cm	solides Adenom Zellstränge und Haufen gemischt	
1924	*Schneider* I. Fall	m.	84	Körper	5 ½ : 4 cm	solides Adenom, inniger Kontakt mit Gefässen	
1924	*Schneider* II. Fall	w.	70	Körper	5 : 4 ½ : 3 cm	solid, im allgemeinen wie Inseln	
1925	*Lang*	w.	35	überall	Pankreas war in ein oberflächlich grobhöckeriges 25 : 8 : 4 cm grosses Gebilde umgewandelt	multiple solide, vereinzelt Lumina zeigende Zellhaufen	
1926	*Walz*	m.	62	Körper	6 mm	netzartige Stränge Zellen: klein	
1926	*Warren* I. Fall	w.	53	?	1,7 : 1,7 : 1,4 mm	solides Adenom	
1926	*Warren* II. Fall	m.	63	?	1,3 : 1 : 1 mm	unregelmäßige solide Zellmasse im bindegewebigen Stroma	
1926	*Warren* III. Fall	w.	49	?	1,2 : 1,2 mm	Stränge unregelmäßiger Zellen	
1926	*Warren* IV. Fall	w. (Negerin)	48	Zwischen Kopf und Körper	9 : 6 ½ : 6 mm	im allgemeinen wie L. Inseln	
1928	*Natali*	m.	60	Schwanz	14 : 15 mm	Zellstränge	
1929	*Mc Clenahan* und *Norris*	m.	41	zwischen Körper und Schwanz	15 : 7 : 16 mm	Alveoläre Anordnung, Zellen: β-Zelltypus	Blutzucker 42—38 mg-%
1929	*Lloyd*	w.	22	Körper	1 Knoten 10 : 7 : 6 mm etwa 8 Knoten 3—6 mm	solid, vereinzelt Lumenbildung, hyaline Septen	
1931	*Kaufmann* I.	m.	74	Kopf	haselnussgross	?	
	„ II.	m.	84	Schwanz	pflaumenkerngross	?	

Jahr	Autor	Geschlecht	Alter	Lage	Grösse	Histol. Charakter	Anmerkung
1931	*Terbrüggen* und *Frank*	w.	30	zwischen Körper und Schwanz	1 Knoten 2 : 1 ½ cm 4 Knoten 1 : 1 cm bis 1 ½ : 1 ½ cm mehrere Knoten 0,2—0,5 cm	solid, hier und da Lumenbildung	Blutzucker 35—30 mg-% starb unter komatösen Symptomen
1931	*Carr, Parker, Grove, Fisher* und *Larrimore*	m.	19	Körper	1 : 2 cm	trabekulär, einzelne Lumina, hyaline Septen	Blutzucker 44 mg-%, Exstirpation, Besserung
1931	*Womack, Gnagi* und *Graham*	m.	44	zwischen Körper und Schwanz	11 : 5 mm	solides Adenom	Blutzucker 50 mg-%, Exstirpation, Besserung
1931	*Smith* und *Seibel* I. Fall	m.	40	Kopf	1 cm	solides Adenom, Zellen von β-Zelltypus	Blutzucker 58 mg-%
1931	*Smith* und *Seibel* II. Fall	m.	?	Körper	1 cm	bandartig angeordnete Zellen, hyaline Septen	
1931	*Smith* und *Seibel* III. Fall	m.	Kind	Körper	2 : 1 ½ cm	α- und β-Granulazellen gemischt	Exstirpation, Besserung
1931	*Smith* und *Seibel* IV. Fall	m.	50	?	6 mm	?	
1931	*Smith* und *Seibel* V. Fall	w.	48	Körper	1 cm	?	Diabetes
1931	*Gibbs* (nach *Whipple*)	w.	34	Schwanz	1,3 : 0,7 : 1 cm	gut abgegrenzt (kein histologischer Befund)	Blutzucker 17 mg-%
1932	*Tomkies* (nach *Whipple*)	m.	30	Körper	dreieckiger Knoten 3 : 3 cm	?	Blutzucker 41 mg-%, Exstirpation frei von Symptomen 20 Monate nach der Operation

1932	*Barnard*	w.	40	Kopf	1,2 cm	solide Stränge, Zellen im allgemeinen wie Inselelemente	Blutzucker 20 mg-%
1932	*Büchner* und *Bielschowsky*	m.	57	Schwanz	10 : 11 : 7 mm	ähnlich embryonaler Inselzellen	Blutzucker 31 mg-%, starb an Hypoglykämie nach geringer Insulininjektion bei Diabetes
1932	*Cairns* und *Tanner*	w.	52	Schwanz	2 cm	bandartige Zellstränge oder ähnlich wie *Langerhanssche* Inseln	Blutzucker 29 mg-%
1933	*Derick, Newton, Schulz, Bowie* und *Pokorny*	w.	56	Schwanz	1,6 : 1,2 cm	Zellähnlich aber grösser wie normale Inselzellen, innig mit Gefässen in Kontakt	Blutzucker 24 mg-%, Exstirpation, frei von Symptomen 20 Monate nach der Operation. Im Tumor „Insulin" positiv
1933	*Miyake*	m.	41	Schwanz	kleinfingerspitzgross	solides alveolär angeodrnetes Adenom	Blutzucker 20 mg-%
1933	*Graham* und *Womack*	m.	22	Schwanz	„A" 1 : 0,8 cm „B" 2 : 1,4 : 1,2 cm	solides Adenom. hyaline Septen	Blutzucker 25 mg-%. Im Tumor „Insulin" positiv. Exstirpation in 2 Akten, frei von Symptomen
1933	*Wolf, Hare* und *Riggs*	m.	10	Körper	„a" 1 : 0,8 cm „b" 2 : 1,4 : 1,2 cm	solider Tumor, hyaline Septen	Blutzucker 32—54 mg-%
1934	*Ross* und *Tomasch*	m.	33	Körper	1 ½ : 2 cm	solide, alveolär angeordnete Zellhaufen	Blutzucker 23 mg-%, Exstirpation frei von Symptomen

Jahr	Autor	Geschlecht	Alter	Lage	Grösse	Histol. Charakter	Anmerkung
1934	*Rienhoff* und *Lewie*	m.	39	Kopf	2,2 : 1,2 : 0,9 cm	trabekuläres Adenom	Blutzucker 40 mg-%
1934	*O'Leary* und *Womack* (IV) I. Fall	w.	44	?	1 ½ : 0,8 cm	Adenom mit teilweiser Lumenbildung	Blutzucker ? Exstirpation frei von Symptomen
1934	*O'Leary* und *Womack* (V) II. Fall	m.	52	?	9 : 9 : 11 cm (500 g schwer)	Zellen: innig mit Capillaren, Lumen	Blutzucker ? Exstirpation, frei von Symptomen
1935	*Whipple* und *Frantz* I. Fall	w.	33	zwischen Körper und Schwanz	1 ½ : 1 : 1 cm	solide, alveolär angeordnete Zellhaufen, ähnlich wie Inselzellen	Blutzucker 30 mg-%, Exstirpation frei von Symptomen
1935	*Whipple* und *Frantz* II. Fall	w.	48	zwischen Kopf und Körper	1,3 : 1,2 : 1 cm	alveolär angeordnete Zellhaufen, Lumenbildung, Zellform: kubisch oder polyedrisch teilweise Ausführungsgänge im Tumor	Blutzucker 34 mg-%. Exstirpation frei von Symptomen
1935	*Whipple* und *Frantz* III. Fall	m.	38	„A" Körper „B" Kopf	„A" 1,5 cm „B" 1 cm	teils bandartig, teils alveolär angeordnete Zellen, β-Granula	Blutzucker 30 mg-%, Exstirpation, frei von Symptomen
1935	*Whipple* und *Frantz* IV. Fall	m.	28	„I" zwischen Kopf und Körper „II" Schwanz	„I" 1,4 cm „II" 1 cm	bandartig angeordnete Zellhaufen, hyaline Septen, teilweise Ausführungsgänge im Tumor	Blutzucker: 28 mg-%, Exstirpation, frei von Symptomen
1935	*Whipple* und *Frantz* V. Fall	w.	28	Körper	„a" 1,2 cm „b" 0,3 cm	alveolär angeordnete Zellhaufen, hyaline Septen, Ausführungsgänge im Tumor	Blutzucker: 30 mg-%, Pankreasektomie, Besserung

1935	*Whipple* und *Frantz* VI. Fall	w.	48	zwischen Körper und Schwanz	2 : 1,6 : 1,8 cm	alveolär angeordnete Zellhaufen, hyaline Septen, Ausführungsgänge im Tumor	Blutzucker: 28 mg-%, Exstirpation, Besserung
1936	*Harnapp*	m.	7	Körper	kirschkerngross	gut abgegrenzt (kein histologischer Befund)	Blutzucker: 35—30 mg-%, Exstirpation, Besserung
1937	*Kalbfleisch* I. Fall	m.	43	zwischen Körper und Schwanz	2 ½ : 1 ½ : 1 ½ cm	solides Adenom	Blutzucker: 49 mg-%
1937	*Kalbfleisch* II. Fall	m.	34	?	haselnussgross	solide Haufen und Nester, ohne Drüsenstruktur	Blutzucker: ? Exstirpation frei von Symptomen
1937	*Kalbfleisch* III. Fall	m.	?	4 Knoten Kopf, 1 Knoten, Körper	„a" kleinpflaumengross (exstirpierter Knoten) „b" „c" erbsengross, „d" pfefferkorngross, „e" haselnussgross	solide Nester oder strangförmige Zellverbände	Blutzucker: 39—31 mg-%, 602 mg-% nach Operation. Starb unter Hyperglykämie und Glykosurie nach Operation
1939	Eigener I. Fall	w.	48	Schwanz	1,7 : 2,3 : 1 ½ cm	trabekuläres Adenom	Blutzucker: 38 mg-%. Blutzucker senkende Substanz im Tumor positiv
1939	Eigener II. Fall	w.	63	Körper	1,4 : 1,2 cm	solides, teilweise Lumen bildendes Adenom + Cystadenom	Blutzucker: 41 mg-%

Das *makroskopische Aussehen* der Inseladenome zeigt hinsichtlich ihrer *Grösse* ziemlich beträchtliche Verschiedenheiten. Unter 56 Fällen der Literatur, in denen Angaben über die Grösse der Geschwülste vorliegen, finden sich 21 Fälle, in welchen ein Durchmesser von 1 cm nicht überschritten wurde (*Warren* I., II., III., IV.; *Nicholls; Morse* I., II.; *Alezais* und *Peyron; Helmholz; Cecil; Heiberg; Walz; Smith* und *Seibel* I., II., IV., V.; *Lloyd; Wolf, Hare* und *Riggs; Priesel* II.; *Harnapp; Kaufmann*). Vielfach betrug der Durchmesser des Gewächses nur wenige Millimeter. Sie sind also *überwiegend klein* und nur bei sorgfältiger Untersuchung zu erheben. In solchen Fällen wurde das Inseladenom zumeist nur zufällig bei der Autopsie gefunden. Bei bestehenden klinischen Auswirkungen der Geschwülste (Hypoglykämie) schwankt die Grösse der Inseladenome zumeist zwischen 1,1 und 3 cm. Wir fanden 32 derartige Fälle (*Womack, Gnagi* und *Graham; Whipple* und *Frantz* I., II., III., IV., V., VI.; *Gibbs; Büchner* und *Bielschowsky; Koch; O'Leary* und *Womack* I.; *Natali; Kaufmann; Derick, Newton, Schülz, Bowie* und *Pokorny; McClenahan* und *Norris; Carr, Parker, Grove, Fisher* und *Larrimore; Graham* und *Womack; Terbrüggen* und *Frank; Barnard; Smith* und *Seibel* III.; *Ross* und *Tomasch; Cairns* und *Tanner; Miyake; Rollett; Priesel* I.; *Rienhoff* und *Lewie; Kalbfleisch* I., II., III.; *Tomkies;* eigene Fälle I., II.). Demgegenüber sind die Inseladenome der Grösse über 3,1 cm seltenere Vorkommnisse (hierher gehören die Fälle von *Priesel* III.; Schneider I., II.; *Le Comte; Lang; O'Leary* und *Womack*). Ganz ungewöhnliche Grösse zeigt die Geschwulst, die *O'Leary* und *Womack* bei einem 52jährigen Mann beobachteten, sie wog 500 g und zeigt Grössenausmaße von 9:9:11 cm.

Die *Abgrenzung* der Geschwülste gegen das umgebende Pankreasparenchym wird in 48 Fällen fast immer als eine scharfe angegeben. Es findet sich eine meist dünne bindegewebige Kapsel, welche das Geschwulstgewebe umschliesst. Als makroskopisch „nicht gut umschrieben" bzw. „nur partiell begrenzt", trotz histologisch gutartigen Charakters, bezeichnen *Alezais* und *Peyron; Womack, Gnagi* und *Graham; Barnard; Graham* und *Womack, Whipple* und *Frantz* III., IV. die von ihnen gesehenen Geschwülste. Entsprechend ihrer zumeist guten Abgrenzung imponieren die Gewächse als runde oder ovale solide *Knoten* (*Tomkies:* dreieckig; *Lang:* das ganze Pankreas „in ein oberflächlich grobhöckeriges, äusserst derbes Gebilde umgewandelt"). Die *Konsistenz* der Tumoren wird von der Mehrzahl der Autoren als derber wie das umgebende Pankreasgewebe angegeben (z. B. *Priesel* I.; *Lang, Harnapp; Womack, Gnagi* und *Graham*), manchmal jedoch auch als eher weich bezeichnet.

Schmälere und breitere Septen, die mit der oberflächlichen bindegewebigen Kapsel in Zusammenhang stehen, teilen das Geschwulstparenchym in kleine und grössere Areale (*Kalbfleisch* spricht hier von „kleinlappig"). Die *Farbe* des Geschwulstgewebes ist eine grauweisse, die gelegentlich gelbweisslich (*Büchner* und *Bielschowsky; Graham* und *Womack; Kalbfleisch*) oder sogar gelbbraun (*Nicholls*) oder rötlichbraun (*Warren* IV.; *Lloyd*), ja sogar bläulich-

rot (*Whipple* und *Frantz* II.) sein kann. Letztere Färbung dürfte einerseits auf wechselnden Blutgehalt, andererseits auf ältere Blutungen im Geschwulstgewebe zurückgehen. Dieser vermehrte Blutgehalt kann insofern bedeutsam werden, als er bei Gelegenheit operativen Vorgehens eine Unterscheidung von der Bauchspeicheldrüse angelagerten Lymphknoten oder etwa etwas abgetrennter Pankreasläppchen ermöglicht, deren Farbe infolge geringerer Blutfülle weniger rot ist. Die Schnittfläche durch das Geschwulstgewebe ist glatt, gelegentlich feinkörnig *(Priesel; Le Comte)*. *Nekrosen* im Zentrum sahen *O'Leary* und *Womack; Carr, Parker, Grove, Fisher* und *Larrimor; Verkalkung: Laidlaw, Priesel, Graham* und *Womack; Whipple* und *Frantz; Lang, O'Leary* und *Womack;* letztere Autoren beschreiben auch auf der Schnittfläche durch das Gewächs kleine Cystchen — ein ungemein *seltenes* Vorkommnis. Obwohl klinisch so häufig eine Hypoglykämie bestand, wurde doch nur selten der *Nachweis von Insulin im Geschwulstgewebe von Adenomen* geführt. Als erste taten dies *Derick, Newton, Schulz, Bowie* und *Pokorny* (1933), ferner *Graham* und *Womack* (1933). Auch in unserem I. Fall konnte reichlich eine blutzuckersenkende Substanz im Geschwulstgewebe durch den Tierversuch sichergestellt werden.

Was den *histologischen Charakter der Inseladenome* anlangt, so entsprechen dieselben nicht nur, wie bereits erwähnt, makroskopisch, sondern auch bei der feingeweblichen Untersuchung in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle *soliden epithelialen Gewächsen*. Je nach der Anordnung der Zellen des Geschwulstparenchyms, aber auch nach der Form der Einzelelemente und ihrer Kerne kann man jedoch verschiedene Formen unterscheiden.

Zunächst jene, wo die Geschwulstzellen in wechselnd grossen Gruppen zumeist rundlicher Begrenzung oder in kurzen, leicht gewundenen soliden Strängen beisammen liegen, wobei zwischen denselben sehr dünnwandige Capillaren zu sehen sind. Die so entstehenden Bilder gleichen weitgehend den normalen *Langerhansschen* Inseln, auch was die Form der Zellen — rundlich bis polyedrisch — und das Aussehen der Kerne — rund bis oval — anlangt. So ist es verständlich, dass von manchen Autoren darauf hingewiesen wurde, dass gelegentlich, beispielsweise bei sehr geringer Grösse derartiger Bildungen, Zweifel in der Hinsicht aufkommen konnten, ob es sich nicht bloss um hypertrophische Inseln handelt. Diese Form der Adenome könnte man in Analogie zu gleichartigen Bildungen anderer innersekretorischer Drüsen, etwa der Thyreoidea, als *solide einfache Adenome* bezeichnen.

Diesem einfachen soliden Adenom, welches den am weitesten ausgereiften Typus darstellen dürfte, lässt sich eine zweite Gruppe von Inselgewächsen gegenüberstellen, welche, wenigstens auf Grund der im Schrifttum vorliegenden Angaben, ungefähr gleich häufig, vielleicht etwas seltener vorkommt. Es sind jene Tumoren, welche schon bei schwacher Vergrösserung eine ganz ausgesprochene band- oder balkenartige Anordnung der Geschwulstzellen erkennen lassen. Man könnte sie, wiederum in Analogie zu Gewächsen der Schilddrüse,

als *trabeculäre Adenome* bezeichnen. Lange, oft 100 μ und mehr erreichende, gewundene, solide Stränge beherrschen das Bild und werden durch spärliches, reichlich Capillaren führendes Bindegewebe zusammengehalten, wie dies die Fälle von *Rollett; Priesel* I.; *Warren* I.; *Natali; Smith* and *Seibel; Cairns* and *Tanner; Whipple* and *Frantz* III., IV., *Laidlaw* u. a. zeigen und wie dies Abb. 3, stammend von unserem Fall I, zur Anschauung bringt.

Auch diese *trabeculären Adenome* stellen einen noch insofern den *Langerhansschen* Inseln verwandten Typus dar, als sie zwar nicht den vollausgereiften Inseln des Erwachsenen ähnlich sind, jedoch wenigstens eine Entwicklungsstufe derselben festhalten, wie sie uns während der fetalen Bildungsperiode begegnet. Abweichend von den einfachen soliden Adenomen sind in diesen Gewächsen die Zellen nicht rund oder polyedrisch, sondern cylindrisch, ebenso auch ihre Kerne längsoval bis fast spindelig. Auch insofern bestehen Besonderheiten, als die Kerne nicht in der Zellmitte zu liegen brauchen, sondern auch an einem Ende des länglichen Protoplasmaleibes angetroffen werden können. *Laidlaw* spricht sich allerdings trotz der Ähnlichkeit mit „fetalen Inseln" — die auch er vermerkt — gegen eine allzu weitgehende Analogisierung aus und weist darauf hin, dass diese langen, bandartigen Zellstränge mehr den in hypertrophischen Inseln vorkommenden Bildern entsprechen (vgl. auch *Nuboer*). Wir sehen jedoch in diesem Hinweis keinen Widerspruch mit der oben geäusserten Anschauung, dass diese trabeculären Adenome weit mehr auf die embryonalen Entwicklungsstadien der Inseln hinweisen als die einfachen soliden, und möchten sie als *weniger ausgereifte Tumoren des Inselorganes* bezeichnen.

Bei genauerer Durchsicht der Fälle von Inseladenomen trifft man jedoch auf Angaben, die sich mit Befunden befassen, welche auch wir in unserem zweiten Fall erheben konnten, und die es gestatten, noch eine dritte Gruppe von Inselgewächsen herauszustellen. Sie sind zwar im wesentlichen einer der beiden genannten Typen — häufiger der zweiten — zuzurechnen, unterscheiden sich jedoch durch eine, oftmals allerdings erst bei genauerer Durchmusterung der Schnitte ersichtliche Einzelheit. Es sind jene Inselgewächse, in denen es zur Bildung von Hohlräumen gekommen ist, wie man dies ja auch — ebenfalls nicht häufig — in normalen *Langerhansschen* Inseln beobachten kann. Man könnte diese Gewächse, nachdem diese Hohlräume teils bläschenförmige, teils schlauchartige Gestalt zeigen, wenigstens *partiell tubuläre Adenome* nennen. Sie sind wesentlich seltener als die erstgenannten beiden Formen. Einschlägige Vermerke über Lumenbildung in Inseladenomen liegen vor in den Mitteilungen von *Alezais* et *Peyron; Koch; Priesel; Lang; Terbrüggen* and *Frank; Carr, Parker, Grove, Fisher* and *Larrimore; O'Learey* and *Womack; Whipple* and *Frantz, Laidlaw*, eigener Fall II. Die Hohlräume sind oft nur sehr klein, von einem mit Eosin sich „sattrot" *(Priesel)* anfärbenden Tropfen erfüllt. Auch diese Lumenbildung weist auf Zusammenhänge hinsichtlich der Genese dieser Gewächse aus dem Gangepithel der Ausführungsgänge hin, um so mehr, wenn

man Angaben wie z. B. die *Kochs* in Betracht zieht, der schreibt, er habe fliessende Übergänge der Tumorzellen zu kanalförmigen Gebilden feststellen können, welche „ihrem Aussehen nach als kleinste Pankreasgänge angesprochen werden müssen". Ähnliche Übergangsbilder sind auch in einer der Arbeit *Laidlaws* beigegebenen Abbildung dargestellt.

Was die Tumorzellen selbst anlangt, so werden sie als den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse gleichend *(Heiberg; Schneider; Warren; Büchner* und *Bielschowsky; Barnard; Cairns* und *Tanner; Derick, Newton, Schulz, Bowie* und *Pokorny)*, oder etwas grösser als die Inselzellen beschrieben *(Helmholz; McClenahan* und *Norris; Barnard; Graham* und *Womack; Wolf; Hare* und *Riggs; Ross* und *Tomasch; Rienhoff* und *Lewie)*. *O'Leary* und *Womack* nennen sie polyedrisch, die meisten Autoren bezeichnen sie als kubisch bis zylindrisch. Letztere Zellform herrscht in jenen Geschwülsten vor, in welchen die Geschwulstzellen bandartig, trabeculär angeordnet sind. Die *Kerne* der Geschwulstelemente sind meist rundlich, mäßig chromatinreich, mit deutlichem Kerngerüst und gut sichtbaren Kernkörperchen. Mehrere Kerne (zwei bis drei) in einer Zelle *(Kalbfleisch* I.*)* und auch Mitosen kommen vor. Als stark tingiert bezeichnen *Rollett, Terbrüggen* und *Frank* die Kerne der Inseladenome. Häufig sind die Kerne oval *(Rollett; Priesel* I., II.; *Walz; Smith* und *Seibel)*, selten ausgesprochen länglich (eigene Beobachtung). Letztere besonders in der trabeculären Form des Inseladenoms, wo, wie erwähnt, auch die Zellen selbst hochprismatisch sein können. Zumeist liegt der Kern in der Mitte des Zelleibes, gelegentlich auch basal und dies besonders wiederum in den trabeculären Formen. Regressive Veränderungen an den Kernen (Pyknose) ist in jenen Geschwülsten zu sehen, wo auch im Stroma (s. u.) solche vorliegen. Das *Protoplasma*, zumeist reichlich entwickelt, ist entweder homogen (*Rollett; Büchner* und *Bielschowsky;* auch viele andere) oder aber es wird als *granuliert* geschildert und dies in der Mehrzahl der Fälle. Hierbei fanden bei entsprechender Färbung *McClenahan* and *Norris* und *Carr, Parker, Grove, Fisher* and *Larrimore* sowie *Smith* and *Seibel* I. β-Granula in den Zellen, *Smith* and *Seibel* α- und β-Granula gemischt. *Ross* und *Tomasch* sahen eosinophile Körnelung des Zelleibes, ähnlich den α-Granula der normalen Inselzellen. Bei Vitalfärbung mit Neutralrot konnte *Bensley* z. B. im Falle von *Graham* and *Womack* feststellen, dass in einzelnen Zellen sich die vorhandenen Granula intensiv mit dem Farbstoff imprägnierten, während andere Granula sich dem Neutralrot gegenüber durchaus refraktär verhielten. *O'Leary* and *Womack*, welche sich besonders eingehend mit dem Studium der Granula in den Zellen der Inseltumoren befasst haben, kommen zu dem Schluss, dass dieselben in erster Linie den β-Zellen der normalen Inseln an die Seite gestellt werden müssen. Da sich aber doch gewisse Unterschiede ergäben, so liesse sich dadurch die Hypothese eines „Dysinsulinismus" unterstützen, eine Annahme, welcher jedoch durch das Ergebnis der pharmakologischen Wirksamkeitsprüfung von Tumorextrakten die wesentlichste Unterlage entzogen wird.

Wir versuchten in unserem Fall I ebenfalls die von *Lane, Bensley* und anderen dargestellte Granula des normalen Inselgewebes zur Anschauung zu bringen. Obwohl wir uns genau an die Originalvorschriften von *Lane, Bensley, Bowie* und *Bloom* hielten, gelang es nicht, Granula in den Geschwulstzellen nachzuweisen. Vielleicht hängt dies mit dem Umstand zusammen, dass es sich um Leichenmaterial handelt und die Obduktion erst einige Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde. Wird doch von den oben erwähnten Autoren, die in dieser Hinsicht über positive Untersuchungsergebnisse berichten, angegeben, dass sie das Tumormaterial sehr frühzeitig auf das Vorhandensein von Zellgranula prüfen konnten.

Verfettung des Geschwulstgewebes führen *Büchner* und *Bielschowsky* an. *Glykogen* in den Tumorzellen wird im Schrifttum nicht erwähnt; auch wir fanden keines, ebenso wenig *Pigment* und der *Massonschen* Silberimprägnation gegenüber verhielten sich die Geschwulstzellen negativ. Das gleiche betont *Bensley* (zitiert). Schleimsubstanzen fehlen den Zellen der Inseladenome, wenigstens soweit bis jetzt Erfahrungen in dieser Hinsicht gesammelt worden sind. Hingegen macht *Laidlaw* auf das Auftreten von homogenen, wie *hyalinen Massen* im Protoplasma der Geschwulstzellen aufmerksam. Sie färben sich mit *Mallorys* Methode blassblau, blässer als das kollagene Bindegwebe. Manchmal können Zellen zur Gänze in homogene „Blöcke" umgewandelt erscheinen, wobei die Zellkerne nicht mehr sichtbar sind, also *Nekrose* platzgegriffen hat.

Im *Stroma* der Inseladenome sind *Gefässe* zumeist sehr reichlich vorhanden *(Rienhoff* and *Lewie; O'Leary* and *Womack; Whipple* und *Frantz; Rollett; Priesel; Heiberg; Barnard; Derick, Newton, Schulz, Bowie* and *Pokorny).* Es erklärt dies die in operativ behandelten Fällen oft betonte stark rote Farbe der Tumoren, die allerdings an der Leiche fehlt. Dabei werden von zahlreichen Autoren (*Lang; Natali; Kalbfleisch; Lloyd; Graham* und *Womack* u. v. a.) die ungemein innigen Lagebeziehungen der Tumorzellen zu den Gefässen und die ausserordentlich dünne Wandung der letzteren hervorgehoben, so dass z. B. *Laidlaw* sagt, es habe den Anschein, als ob die Tumorzellen in direktem Kontakt mit dem Blute stehen. Eine *hämorrhagische Destruktion* des Geschwulstgewebes ist durch die Neigung dieser dünnwandigen Gefässe daher verständlich (z. B. *Schneider*, Fall I). Spärlich vascularisiert war nur die Geschwulst, welche *Whipple* and *Frantz* bei ihrem IV. Fall beobachteten.

Das Bindegewebe ist in wechselndem Ausmaße vorhanden. In jenen Fällen, wo z. B. klinische Symptome einer Hypoglykämie erst kürzere Zeit bestanden, man die Geschwulst daher wohl — auch vielleicht im Hinblick auf eine nur geringe Grösse — als noch jung bezeichnen darf, ist es nur spärlich entwickelt. Es enthält kollagene und Gitterfasern, letztere bilden oft allein ein zartes Fasernetz um die Capillaren. In längere Zeit bereits mit Zeichen der Hypoglykämie einhergehenden Fällen beobachtet man jedoch zumeist ein reichlicheres bindegewebiges Gerüst, nicht nur in den grösseren Septen, sondern auch zwischen den einzelnen Tumorarealen. *Priesel* weist darauf hin, dass elastische Fasern im Geschwulststroma in ähnlichem Ausmaße vorhanden sein können, wie im Mantelgewebe der Ausführungsgänge, was hinsichtlich der

Genese der Inseladenome —aus dem Drüsengangepithel — als unterstützend angeführt werden könnte. Eine „Fibrosis" des Tumorstromas *(Laidlaw)* ist also etwas sehr gewöhnliches und zwar sowohl in den einfachen, soliden, wie auch in den trabeculären Formen. In vielen Fällen erfährt dasselbe auch eine *hyaline Umwandlung*, wie dies Abb. 2 vor Augen führt. Ein gleiches vermerken *Graham* und *Womack; Whipple* and *Frantz; Carr, Parker, Grove, Fisher* and *Larrimore; Wolf, Hare* and *Riggs* u. a. *Smith* and *Seibel; Kalbfleisch; Cecil; Lloyd; Koch* u. a. sprechen geradezu von „*hyalinen Septen*" der Geschwülste. Dabei muss die hyaline Umwandlung nicht allenthalben gleich stark ausgeprägt sein, vielmehr kann sie an manchen Stellen ein- und derselben Geschwulst auch fehlen.

Was das *übrige Pankreasparenchym* in Fällen von Inseladenomen der Bauchspeicheldrüse anlangt, so scheint dasselbe weder in seinem exkretorischen Anteil, noch in den *Langerhansschen* Inseln in auffälliger Weise verändert zu sein. Nur selten wird eine Vergrösserung oder Vermehrung der Inseln vermerkt *(McClenahan* and *Norris; Kalbfleisch)*. Denkbar wäre es, dass an letzteren Zeichen einer Atrophie sich bei längerem Bestehen eines Inselzelladenoms einstellen könnte, doch liegen hierüber unseres Wissens keine sicheren Angaben vor. Nur *Bast* sah in einem Fall von allerdings *krebsigem* Inselzelltumor Vakuolisierung der Inselzellen. In unseren Fällen haben wir am Pankreas, abgesehen von Veränderungen, die als leichte Druckschädigung durch den expansiv wachsenden Tumor aufzufassen sind, nichts von der Norm abweichendes feststellen können. Liegt ein Inselzelladenom in der Nachbarschaft eines grösseren Ausführungsganges, dann pflegt Ausweitung der Gänge mit Atrophie des zugehörigen exkretorischen Bauchspeicheldrüsenparenchyms die Regel zu bilden, wie dies mehrfach im Schrifttum vermerkt wird.

Einen unseres Erachtens jedoch bedeutungsvollen Befund am exkretorischen Parenchym des Pankreas stellen jene Veränderungen am Epithel der Ausführungsgänge dar, wie sie allerdings nur von wenigen Autoren *(Priesel, Bast)* eingehender gewürdigt worden sind. Hier zu sehende Epithelwucherungen auch in Form papillärer Bildungen *(Bast)* scheinen uns deswegen wichtig, als man sie wohl mit Recht als Zeichen einer lebhafteren Tätigkeit dieser Zellen wird auffassen dürfen. Tritt dann die Geschwulst, wie z. B. im zweiten Fall der Beobachtungsreihe von *Priesel*, noch in enge nachbarliche Beziehungen zu Ausführungsgängen, wird man darin ebensowohl einen Hinweis auf die *Histogenese* der Inselzelladenome erblicken dürfen, wie beispielsweise in den Feststellungen von *Koch* und von *Laidlaw* über direkte Übergänge von Geschwulstzellen in Tubulusepithelien. Auch *Walz* betont die Anschauung, dass sowohl die Inselzelltumoren wie auch andere epitheliale Gewächse des Pankreas nicht von den ausgereiften Zellen, sondern von „Basalzellen" der Ausführungsgänge abzuleiten seien. Ein weiterer Anhaltspunkt für die Annahme, dass bei der Entstehung der Inseladenome Wucherungsvorgänge am Gangepithel von einschneidender Bedeutung sind, möchten wir schliesslich in unserem zweiten Fall erblicken; bei diesem fand sich in engster örtlicher Vergesellschaftung ein typisches Inselzelladenom mit all seiner charakteristischen funktionellen Auswirkung, andererseits ein ebenso typisches Cystadenom, welch letzteres sicherlich von den Ausführungsgängen seinen Ausgang genommen hat. Es sprechen diese angeführten Befunde dafür, dass die Inselzelladenome nicht so sehr Geschwülste ausgehend von bereits fertig gebildeten *Langerhansschen* Inseln darstellen, sondern dass es sich wohl vornehmlich um Gewächse handelt, die ihre weitere Differenzierung in der Richtung des Inselorgans nahmen, deren Matrix letzten Endes jedoch — in Analogie zur normalen fetalen

Entwicklung der Bauchspeicheldrüse — im Epithel der Ausführungsgänge zu suchen ist.

Was die *übrigen endokrinen Drüsen* in Fällen von Inselzelladenomen des Pankreas betrifft, so ist auffallend, dass in der *Hypophyse* gelegentlich ein Adenom gefunden wurde; dieses bestand im Falle *Lloyds* aus Zellen, in denen Granula nicht nachgewiesen werden konnten. *Kalbfleisch* sah bei einem 23jährigen Mann mit fünf Adenomen im Pankreas auch in der Hypophyse einen kastaniengrossen Tumor, der sich histologisch als malignes Adenom des Hirnanhanges erwies. In unserem I. Falle war die Hypophyse nicht verändert, in unserem II. Falle tuberkulös erkrankt. *Kalbfleisch* weist in seiner Arbeit auch auf die *klinische* Beobachtung *J. Wilders* einer hypophysären Hypoglykämie hin. Dieser Fall — es ist unsere II. Beobachtung — zeigte jedoch, wie erwähnt, bei der *Sektion* ein Inselzelladenom und keinen Hypophysentumor. *Kalbfleisch* beobachtete auch bei dem gleichen 23jährigen Mann einen „Wucherungsherd rosaroter Zellen" in einem *Epithelkörperchen*, wir sahen ebenfalls herdförmige Ansammlungen deutlich eosinophiler, kompakter Zellen in den Epithelkörperchen, vergesellschaftet mit Bildung einer Cyste in einem derselben. Abnorme Grösse des *Thymus* (39 g gegen 10 g durchschnittliches Normalgewicht im gleichen Alter) vermerkt *Kalbfleisch* gleichfalls. Über derartige Befunde an *sonstigen innersekretorischen Organen* fanden wir im Schrifttum keine Angaben, wir selbst konnten in unseren Fällen nichts Auffälliges feststellen.

Hinsichtlich der *klinischen Symptome* sei nur auf die Hypoglykämie als führendes Zeichen hingewiesen. Diese kann ausserordentlich hohe Intensität erreichen. So werden von *Miyake* und *Barnard* 20 mg%, von *Gibbs* sogar 17 mg% für den Blutzuckerspiegel angegeben. Diese niedrigen Blutzuckerwerte finden sich, wie eine Durchsicht der publizierten Fälle ergibt, zumeist erst dann, wenn die Inseladenome eine *gewisse Grösse* erreicht haben. Hier kann als Grenzwert nach unten ein Durchmesser von etwa 1 cm angenommen werden. Allerdings fehlen auch in Fällen von besonders grossen Inseladenomen Angaben über Hypoglykämie. Diese Hypoglykämie sowie die damit verbundenen hypoglykämischen Anfälle haben bereits wiederholt zu operativen Eingriffen Anlass gegeben und seit der erstmalig 1931 von *Carr*, *Parker*, *Grove*, *Fisher* und *Larrimore* und im gleichen Jahre von *Womack*, *Gnagi* und *Graham* sowie von *Smith* und *Seibel* III. ausgeführten Exstirpation eines Inseladenoms mit nachfolgender schlagartiger Besserung des Zustandes der Kranken, wurden so bereits zahlreiche analoge Fälle erfolgreich operiert (*Tomkies; Derick*, *Newton*, *Schülz*, *Bowie* und *Pokorny; Graham* und *Womack; Ross* und *Tomasch; O'Leary* und *Womack* I., II.; *Whipple* und *Frantz; Kalbfleisch* II.; *Harnapp* u. v. a.).

Ungewöhnlich ist die Tatsache, dass, in allerdings selteneren Fällen, auch bei *Diabetikern* Inseladenome gefunden wurden, so in dem Fall von *Büchner* und *Bielschowsky*. Die Angabe über das Vorliegen einer Zuckerharnruhr in Fällen von Inseladenomen sind zwar in den *älteren* Publikationen relativ häufig, vor allem die Angabe eines bestehenden „Koma"; doch sind unseres Erachtens diese Daten nur mit Vorsicht zu verwerten, da über eine eventuelle Differentialdiagnose gegen ein hypoglykämisches Koma Angaben fehlen. Damit soll nichts gegen die Beobachtungen über adenomartige Hyperplasie der *Langerhansschen* Inseln bei Diabetes mellitus gesagt werden. Derartige

Feststellungen sind ja von zahlreichen Autoren (*Ssobolew* 1904, *Herxheimer* 1906, *McCallum* 1907, *Weichselbaum* 1910) gemacht worden und bestehen sicherlich zu Recht.

B. Inselzellcarcinome.

Während die Zahl der Inseladenome, die im Schrifttum niedergelegt sind, trotz der Seltenheit ihres Vorkommens doch schon eine ziemlich beträchtliche ist, ist die Zahl der *malignen* Inseltumoren, der *Inselcarcinome*, trotz der gegenteiligen Meinung *Fabbozzis*, ausserordentlich gering. So schreibt noch *Ghon* (1936) in der VIII. Auflage des *Aschoffschen* Lehrbuches, dass einwandfreie Beobachtungen über Carcinome der *Langerhansschen* Inseln nicht vorlägen. Wir konnten in dem uns zugänglichen Schrifttum insgesamt 12 Fälle auffinden, welche in den Jahren 1927 bis 1935 unter dieser Bezeichnung veröffentlicht wurden. Dabei erscheint uns der Fall von *Fahri* und *Sédad* ganz zweifelhaft. Die Beobachtung von *Herman*, der über einen 40jährigen Mann berichtete, bei dem eine Hypoglykämie von 70 mg% und durch Probelaparotomie ein inoperabler Krebs des Pankreas mit Lebermetastase festgestellt wurde, ist zwar wahrscheinlich ein Inselcarcinom aber deshalb unsicher, weil eine histologische Untersuchung nicht erwähnt ist.

Die einzelnen Fälle seien im folgenden kurz angeführt.

1. Beobachtung von *Wilder*, *Allan*, *Power* und *Robertson* (1927):

40jähriger Mann, der 20 Monate vor dem Tode die ersten Krankheitszeichen in Form von „Anfällen" und starkem Hungergefühl empfand. Eine Probelaparotomie deckte eine Geschwulst der Bauchspeicheldrüse auf. 1 Monat später starb der Kranke an „Erschöpfung", nachdem er Blutzuckerwerte bis zu 25 mg% gezeigt hatte. Bei der Obduktion fand sich der Schwanzteil des Pankreas auf 5 cm verdickt, derb, auf der Schnittfläche fanden sich weissgraugelbliche bis gelbliche Knoten, deren Grösse von einigen Millimetern bis zu 1,3 cm schwankte und welche in ein derbes Bindegewebe eingebettet waren. Am äussersten Schwanzteil fanden sich eine 1,5 cm im Durchmesser haltende Cyste, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt war und in deren Lichtung kleine gelbliche Höckerchen prominierten. In der Leber lagen insgesamt fünf scharf umschriebene Tochtergeschwulstknoten, welche teilweise über die Oberfläche des Organs vorragten. Die Farbe dieser weichen Metastasen war ebenfalls gelblichgrau, hier und da rötlich. Die regionären Lymphknoten waren vergrössert, grauweiss und im Mesenterium fand sich gleichfalls eine kleine Metastase.

Histologisch erwies sich der Primärtumor im Pankreas als solides epitheliales Gewächs, dessen etwas unregelmäßig begrenzte Zellen alveolär oder in Strängen angeordnet und in derbfaserigem Bindegewebe eingebettet waren. Sie ähnelten sehr *Langerhansschen* Inselzellen, besassen ein leicht basophiles Protoplasma, Kerne mit netzartig angeordnetem Chromatin und deutlichen Nucleolen. Gewöhnlich waren die Zellstränge in der Nachbarschaft von Capillaren gelegen. Degenerative Veränderungen waren nachweisbar. Im benachbarten Pankreasgewebe fanden sich einzelne „degenerierende Inseln". In einer regionären Lymphdrüse war eine dichte Durchsetzung mit Geschwulstzellen von ganz auffallender Ähnlichkeit mit denen der normalen *Langerhansschen* Inseln nachzuweisen. Das gleiche gilt bezüglich der Lebermetastasen, wobei die Zellen jedoch sich intensiver anfärbten und, wo in Blutcapillaren gelegen, reichliche Mitosen aufwiesen. Ein bindegewebiges Stroma war in diesen Leber-

metastasen bloss sehr spärlich entwickelt. Weitgehend nekrotisch und partiell verkalkt war das Tumorgewebe in dem erwähnten Gekröseknoten.

In einer Lebermetastase wurde ein blutzuckersenkender Stoff im Tierversuch nachgewiesen, der mengenmäßig etwa 40 Einheiten Insulin auf 100 g Tumorgewebe entsprach.

2. Beobachtung von *Thalhimer* und *Murphy* (1928): 57jährige Frau, die 2½ Jahre vor dem Tode mit Anfällen von Bewusstlosigkeit (gewöhnlich morgens) erkrankte. Blutzucker bei der Spitaleinlieferung bis auf 33,5 mg% gesunken. Tod im hypoglykämischen Koma.

Die Sektion deckte im Pankreas, und zwar zwischen Körper und Schwanz, etwa 4 cm vom Caudaende entfernt, einen leicht über die Oberfläche der Bauchspeicheldrüse prominierenden 1:1,5 cm grossen Tumor auf. Dieser von derber Konsistenz, auf der Schnittfläche gelblichweiss, war nur teilweise gut abgegrenzt, schien vielmehr das umgebende unveränderte Pankreasgewebe zu infiltrieren. Metastasen fanden sich nicht.

Histologisch bestand die Geschwulst aus Zellen, die weitgehend denen der *Langerhansschen* Inseln glichen und durch bindegewebige Septen in grössere und kleinere rundliche Areale unterteilt wurden. Ausserdem bildeten die Geschwulstelemente, wie auch aus den der Publikation von *Thalhimer* und *Murphy* beigegebenen Photogrammen ersichtlich ist, unregelmäßig angeordnete Stränge. Hier und da fanden sich schmale, solide Geschwulstzellstränge auch in dem Bindegewebe, welches die Geschwulst vom übrigen Pankreasparenchym schied, was auf den malignen Charakter dieses Blastoms hindeutete, welches die Autoren als langsam wachsendes Carcinom bezeichnen.

3. Beobachtung von *Howland*, *Campbell*, *Maltby* und *Robinson* (1929):

52jährige Frau; erste Symptome 7 Jahre vor der Operation eines in der Mitte des Pankreas gelegenen Tumors, der etwa 0,5 cm über den oberen Rand des sonst unveränderten Organs vorragt. Der Blutzuckerspiegel erreichte vor dem Eingriff Werte von nur 40 mg%. Die Geschwulst selbst war kugelig, ihr Durchmesser betrug 1,5 cm, ihre Konsistenz war elastisch, derber als das umgebende Bauchspeicheldrüsengewebe, auf der Schnittfläche gelblich, etwas gelappt. Aussen umhüllte den Tumor eine bindegewebige Kapsel. Die während der Operation durchgeführte Untersuchung der regionären Lymphknoten und auch der Leber ergab keinerlei Anhaltspunkte für das Vorliegen von Metastasen.

Unter dem Mikroskop erschien der Tumor aus wechselnd grossen soliden, teils runden teils strangartigen Arealen epithelialer Zellen aufgebaut, welche denen der *Langerhansschen* Inseln wohl ähnelten, aber beträchtliche Polymorphie ihres Leibes wie auch ihrer Kerne zeigten. Letztere variierten auch in ihrem Chromatingehalt sehr stark. Diese Zellen enthielten, wie entsprechende Färbungen erkennen liessen, sowohl α- wie β-Granula, auch in ein und derselben Zelle. Da histologisch eine geschlossene Kapsel fehlte, auch innerhalb des Tumors Ausführungsgänge des Pankreas gefunden wurden, bezeichnen die Autoren denselben als Carcinom. Im Tumorgewebe wurde durch den Tierversuch eine blutzuckersenkende Substanz nachgewiesen.

Der Erfolg der Operation war ein ausgezeichneter. Die Patientin war 14 Wochen nach dem Eingriff symptomfrei.

4. Beobachtung von *Bast*, *Schmidt* und *Sevringhaus* (1932):

44jähriger Mann, der bereits 2 Jahre vor der erfolgreichen Operation mit Anfällen von Hypoglykämie, die als Status epilepticus imponierten, erkrankt war.

Es fand sich am unteren Rand des Schwanzes der Bauchspeicheldrüse ein etwa 2,5 cm im Durchmesser haltender, harter solider Tumor, der an seinem über das Niveau des Pankreas vorragenden Anteil gut abgekapselt erschien, dort jedoch, wo

er im Parenchym eingebettet war, ohne scharfe Grenze in dieses überging. Auf der Schnittfläche erschien der Tumor brüchig und einzelne Kalkkörner waren auffällig.

Die mikroskopische Untersuchung der Geschwulst erwies dieselbe, wie aus den der Publikation *Basts* beigegebenen Abbildungen hervorgeht, als ein solides epitheliales Gewächs, dessen Zellen denen der *Langerhansschen* Inseln weitgehend glichen. Sie wurden durch Bindegewebssepten, die zum Teil auch hyalin umgewandelt waren, in grössere Abschnitte zusammengefasst. Ein infiltratives Einwuchern in benachbartes Pankreasgewebe, wie auch Gefässeinbrüche kennzeichnen das Blastom, trotz seines anscheinend langsamen Wachstums und teilweiser scharfen Abgrenzung, als Carcinom.

Als Ausgangspunkt nimmt der Autor die Zellen der intralobulären Gänge des Pankreas an und weist dabei auf Granula hin, welche er sowohl in den Geschwulstelementen, wie auch in Zellen der Ausführungsgänge nachweisen konnte.

Im benachbarten Pankreasgewebe sah *Bast* Vakuolisierung der Inselzellen und Vermehrung der zentroacinären Zellen des exkretorischen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse.

Über einen Nachweis einer insulinartigen Substanz im Tumor wird nicht berichtet. Das Ergebnis der Operation war ein gutes, 8 Wochen nach derselben war „die fortbestehende Besserung zufriedenstellend".

5. Beobachtung von *Hamdi* (1932):

Das Gewächs wurde bei der Obduktion eines 52jährigen kachektischen Mannes gefunden. Das Pankreas übertraf ungefähr zweimal normale Grösse und war durch derbe fibröse Gewebsstreifen mit der Umgebung verwachsen. Auf der Schnittfläche war die grobhöckerige normale Zeichnung in Caput und Corpus gut erkennbar, dabei das Parenchym von feinen fibrösen Gewebszügen durchzogen. Der verdickte caudale Abschnitt des Pankreas war in der Mitte von einer 2,2:5 cm grossen Geschwulst eingenommen, welche verschieden grosse, weiche Herde umschloss, die normale Gewebszeichnungen erkennen liess. In der Leber zahlreiche bis eigrosse Metastasen.

Histologisch bestand das Geschwulstgewebe aus in mehr oder weniger reichlich Bindegewebe eingelagerten Strängen und Nestern epithelialer Zellen, die solide Massen bilden. Nirgends drüsenschlauchartige Bildungen, doch wurden diese Geschwulstareale von Gefässen durchzogen, die von nur wenig Bindegewebe begleitet waren, so dass Bilder ähnlich den *Langerhansschen* Inseln zustande kamen. Auch die Geschwulstzellen selbst ähneln weitgehend denen der Inseln, ja in der Anwesenheit „trüber Zellen" erblickte der Autor ein Analogon zu Zellen, die während der Entwicklung der *Langerhansschen* Inseln vorkommen.

Über den Nachweis von Insulin im Primärtumor oder der Metastasen in der Leber ist nichts gesagt, auch über eine während des Lebens bestandene Hypoglykämie ist nichts bekannt.

6. Beobachtung von *Cottalorda* und *Escarras* (1933):

32jährige Frau, von klinischen Symptomen Verdauungsstörungen, keine Zeichen einer Hypoglykämie. Es wurde operativ ein sehr grosser im Bereiche des Schwanzes der Bauchspeicheldrüse gelegener und an der hinteren Peritonealwand haftender Tumor entfernt, der unregelmäßig gelappt war. Die grösste Länge desselben betrug 13 cm, seine grösste Breite 8 cm. Die Form war annähernd dreieckig, doch trug die Geschwulst in der Mitte eine tiefe Furche. Auf der Schnittfläche fand sich ein teils bräunliches, teils hämorrhagisch destruiertes, teils graues Geschwulstgewebe. Nach der Operation gutes Befinden.

Die mikroskopische Untersuchung ergab das Vorliegen eines typischen endokrinen Tumors mit oft strangartig angeordneten, wechselnd grossen Zellen mit dichten

Kernen und deutlichen Nucleolen, wobei die Form der Kerne rund, oval oder länglich war. Auch Riesenzellen waren zu sehen, aber keine Mitosen. Das Protoplasma eosinophil. Im Stroma der ein infiltrierendes Wachstum zeigenden Geschwulst reichlich Gefässe. Über den Nachweis einer blutzuckersenkenden Substanz im Tumor fehlen Angaben. Die Autoren bezeichneten das Gewächs als malignes Blastom der *Langerhansschen* Inseln. Metastasen lagen anscheinend keine vor.

7.—8. Beobachtung von *Judd, Allan* und *Rynearson* (1933):

In dieser Mitteilung wird zunächst über einen 45jährigen Mann berichtet, der seit etwa 4 Jahren an Schwächeanfällen („weakness") litt. Blutzuckerspiegel um 40 mg%, beim Anfall bis 30 mg%. Die unter Annahme eines Pankreastumors vorgenommene Laparotomie führte zur Entfernung eines 3 cm im Durchmesser haltenden rundlichen Tumors im Körper der Bauchspeicheldrüse, der exstirpiert wurde. Er war „cystisch", bestand aus Zellen, die den Inselzellen ähnelten und bot „Zeichen der Malignität". 9 Monate nach der Operation waren die bestandenen Symptome geschwunden. Über Metastasen usw. ist nichts gesagt.

Der zweite Fall dieser Autoren betrifft einen 32jährigen Mann mit typischen Hypoglykämiesymptomen seit $1^1/_4$ Jahren. Blutzuckerwerte von 60, ja 40 mg% wurden festgestellt. Die vorgenommene Operation ergab zwei Tumoren am Übergang des Pankreaskörpers in die Cauda, der eine, an der Vorderfläche gelegen, hielt 1,5 cm im Durchmesser, der zweite, etwas oberhalb dieses gelegen, 2 cm. Die histologische Diagnose lautete „Tumor der *Langerhansschen* Inseln mit Zeichen der Malignität". Nähere Angaben fehlen, der Erfolg der Operation war ein ausgezeichneter.

9. Beobachtung von *Judd, Faust* und *Dixon* (1934):

18jährige Frau, welche $4^1/_2$ Monate vor dem Tode mit Anfällen von hypoglykämischem Koma erkrankte, welche mit Blutzuckerwerten von nur 45 mg% einhergingen. Die Operation ergab einen Tumor der Bauchspeicheldrüse und in der Leber multiple Metastasen. 4 Wochen nach der Operation starb die Kranke unter den Zeichen der Hypoglykämie. Insulin wurde in Lebermetastasen nachgewiesen.

10. Beobachtung von *Evangelisti* (1935):

65jähriger Mann, der mit der Diagnose Abdominaltumor zur Obduktion kam. Es fand sich ein auf das Netz übergreifender maligner Tumor des Pankreaskörpers und -schwanzes; in der Leber eine solitäre Metastase.

Histologisch erwies sich die Geschwulst als aus soliden Strängen und Zapfen in alveolärer Anordnung aufgebaut. Dabei war die Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit denen der *Langerhansschen* Inseln auffallend.

Der gelegentlich im Schrifttum auch als Inselzellcarcinom bezeichnete Tumor von *Graham* und *Womack* ist unseres Erachtens nicht als sicheres Carcinom zu bezeichnen. Das gleiche gilt bezüglich eines Falles von *Koch*, welcher Autor selbst den untersuchten Tumor als Adenom klassifiziert.

Die sicheren Fälle verteilen sich auf sechs Männer und vier Frauen und über ein Lebensalter von 18 *(Judd, Faust* und *Dixon)* bis 65 Jahren *(Evangelisti)*.

Was die *Lokalisation* der Inselcarcinome anlangt, so wurden sie bisher nur einmal im Kopf *(Judd, Allan* und *Rynearson)* gesehen, was einen Gegensatz zu dem bekannt häufigeren Sitz der vom exkretorischen Parenchym der Bauchspeicheldrüse ausgehenden Krebse im Caput pancreatis darstellt. In den übrigen Fällen der Literatur lagen die Geschwülste im Körper *(Thalhimer* und *Murphy; Howland, Campbell, Maltby* und *Robinson; Judd, Allan* und *Rynearson)* oder an der Grenze zwischen Körper und Schwanzteil der Bauch-

speicheldrüse *(Judd, Allan* und *Rynearson, Evangelisti)*, weiters in der Cauda *(Wilder, Allan, Power* und *Robertson; Bast, Schmidt* und *Sevringhaus; Hamdi; Cottalorda* und *Escarras)*.

Die Grösse der Inselcarcinome schwankt von einem Durchmesser von 1:1,5 cm *(Thalhimer* und *Murphy; Howland, Campbell, Maltby* und *Robinson)* bis 13:8 cm *(Cottalorda* und *Escarras)*.

Metastasen wurden in der *Leber* von *Wilder, Allan, Power* und *Robertson; Hamdi; Judd, Faust* und *Dixon; Evangelisti* gefunden. Die regionären Lymphknoten werden nur von *Wilder, Allan, Power* und *Robertson* als vergrössert, derb, auf der Schnittfläche grauweiss geschildert. Eine mikroskopische Untersuchung der Metastasen in diesen Lymphknoten ergab hier eine ganz auffallende Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit denen der *Langerhansschen* Inseln.

Was das makroskopische Aussehen der Geschwülste anlangt, so stellen sie sich als nur partiell abgegrenzte Tumoren dar, welche eine grösstenteils derbe Konsistenz besitzen und auf der Schnittfläche grauweisslich, aber auch gelblichweiss oder durch hämorrhagische Destruktion rot bzw. bräunlich verfärbt sein können. Die Tumoren erscheinen solide, Cystenbildung vermerken bloss *Judd, Allan* und *Rynearson*. Partielle Verkalkung sahen *Bast, Schmidt* und *Sevringhaus*.

Mikroskopisch sind die Inselzellcarcinome *solide Krebse*, wobei von der Mehrzahl der Autoren auf die alveoläre Anordnung der Geschwulstzellen hingewiesen wird. Es wird doch auch eine strangförmige Lagerung der Krebszellen beschrieben. Die Zellen selbst werden manchmal als zylindrisch, zumeist als oval und rund bezeichnet. Die Kerne pflegen chromatinreich zu sein. Das Zellprotoplasma nennen *Wilder, Allan, Power* und *Robertson* basophil, *Bast, Schmidt* und *Sevringhaus* beschrieben es als granuliert, wobei ein Teil dieser Granula sich mit Neutralrot supravital anfärbt, andere Granula jedoch diesen Farbton nicht annehmen. Bemerkenswert ist die Beobachtung von *Howland, Campbell, Maltby* und *Robinson*, die im gleichen Tumor sowohl Zellen mit α- als auch mit β-Granula nachweisen konnten, ja sogar in ein und derselben Tumorzelle beide Granulaarten gemischt antrafen. Riesenzellen erwähnen *Cottalorda* und *Escarras*. Im Stroma der Geschwülste sind Gefässe reichlich, sie treten in ungemein innige Beziehung zu den Geschwulstzellen, so dass auch in dieser Hinsicht der innersekretorische Charakter dieser Blastome gewahrt erscheint. Der Gefässreichtum erklärt auch die Neigung zu hämorrhagischer Destruktion in diesen Gewächsen.

Als für die Klinik derartiger Fälle wie auch für ihre biologische Wertung bedeutsam erscheint der Umstand, dass der Nachweis einer blutzuckersenkenden Substanz im Tumorgewebe gelungen ist, und zwar sowohl im Primärtumor *(Howland, Campbell, Maltby* und *Robinson)* wie auch in Metastasen *(Wilder, Allan, Power* und *Robertson, Judd, Faust* and *Dixon)*. Es steht dieser Umstand mit der während des Lebens vielfach beobachteten Hypoglykämie im Einklang. Sie erreicht Werte von 25 mg%. Durch den Nachweis einer blutzuckersenkenden Substanz im Geschwulstgewebe selbst erscheint uns auch die Annahme hinfällig, dass die geschilderten Tumoren nur mittelbar, das heisst

durch Beeinflussung der *Langerhansschen* Inseln zu einer Hypoglykämie führen sollen. Dies auch deswegen, weil in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die *Langerhansschen* Inseln auch in unmittelbarer Nachbarschaft der Gewächse keine morphologisch fassbaren Veränderungen boten. Eine Überlegung, welche nicht bloss für die Inselcarcinome, sondern auch in gleichem Maße für die Adenome der *Langerhansschen* Inseln gilt.

Zusammenfassung.

Es werden zwei Fälle von Inselzelltumoren der Bauchspeicheldrüse beschrieben. Auf Grund dieser und der im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen wird eine Einteilung dieser Gewächse in *einfache solide Adenome*, in *trabeculäre Adenome* und in *teilweise tubuläre Adenome* durchgeführt. Was die Histiogenese der Inselzelladenome anlangt, so werden dieselben als vom Epithel der Ausführungsgänge ausgehend angesehen. Hierfür liefert der eine der zwei beobachteten Fälle eine weitere Stütze insofern, als in innigem örtlichen Zusammenhang ein Inselzelladenom und ein Cystadenom gefunden wurde. Aus einem Vergleich der einzelnen Beobachtungen der Literatur wird geschlossen, dass die Inselzelladenome vorwiegend im höheren Lebensalter auftreten, ganz vorzugsweise in der distalen Hälfte des Pankreas, und zwar zumeist im Parenchym desselben gelegen sind und auch in der Mehrzahl auftreten können. Von einem Grössendurchmesser von etwa 1 cm an pflegen sie deutliche klinische Symptome im Sinne einer Hypoglykämie zu machen. Schliesslich werden die bösartigen Inselzellgewächse in ihrem anatomischen Verhalten geschildert.

Literaturverzeichnis.

Alezais und *Peyron:* C. r. Soc. Biol. Paris **70**, 400 (1911). — *Barnard:* J. of Path. **35**, 929—932 (1932). — *Bast, Schmidt* und *Sevringhaus:* Acta chir. scand. (Stockh.) **71**, 82 (1932). — *Bensley:* Amer. J. Anat. **12**, 297 (1911); Struktur and Relationship of the Islets of Langerhans: Criteria of Histological Control in Experiments on the Pancreas. Harvey Lectures. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. S. 250—289, 1914. — *Bielschowsky:* Klin. Wschr. **2**, 1492—1494 (1932). — *Bloom:* Anat. Rec. **49**, 363 (1931). — *Bowie:* Anat. Rec. **29**, 57 (1924). — *Büchner:* Klin. Wschr. **2**, 1494—1496 (1932). — *Burkhardt:* Arch. f. path. Anat. **296**, 655 (1936). — *Cairns* und *Tanner:* Brit. med. J. **1**, 8—11 (1933). — *Carr, Parker, Grove, Fisher* und *Larrimore:* J. americ. med. Assoc. **96**, 1363—1367 (1931). — *Cecil:* J. of exper. Med. **11**, 266 (1909); **13**, 595 (1911). — *Corni, Morsinger, Olmer* und *Audier:* Epithélioma Malpighien du Pankréas. **11**, 751 (1934). — *Cottalorda* und *Escarras:* Lyon chir. **30**, 248—253 (1933). — *Derick, Newton, Schulz* und *Pokorny:* New England J. Med. **208**, 293—298 (1933). — *Evangelisti:* Zbl. Path. Ref. **66**, 205 (1936/37). (Original: Policlinico, Sez. Chir. **42** (1935). — *Fabbozzi:* Beitr. path. Anat. **64**, 199 (1903). — *Fahri* und *Sédad:* Schweiz. med. Wschr. **59**, 412 (1929). — *Frank:* Arch. klin. Med. **171**, 175 bis 184 (1931). — *Ghon:* In Aschoffs Lehrbuch VIII. Auflage Bd. 2. — *Gibbs:* Zitiert nach Whipple (Original: Insulin in Hypoglycemia. New York State Med. Jour. Bd. 33, S. 638, 1932). — *Graham* und *Womack:* Surg. etc. **56**, 728—742 (1933). — *Hamdi:* Z. Krebsforsch. **37**, 411—413 (1932). — *Harnapp:* Dtsch. med. Wschr. **62**, 840 (1936). — *Harris:* J. amer. med. Assoc. **83**, 729 (1924). — *Hegler* und *Wohlwill:* Arch. path. Anat. **274**, 784

(1930). — *Heiberg:* Zbl. Path. **22**, 532 (1911). — *Helmholz:* Bull. Hopkins Hosp. **18**, 185 (1907). — *Herman:* Münch. med. Wschr. **1935**, 1361. — *Herxheimer:* Verh. dtsch. path. Ges. **9**, 263 (1905/1906). — Arch. f. path. Anat. **183**, 228 (1906). — *Heupke* und *Obert:* Münch. med. Wschr. **84**, 1937—1939 (1937). — *Howland, Campbell, Maltby* und *Robinson:* J. amer. med. Assoc. **93**, 674 (1929). — *Judd, Allan* und *Rynearson:* J. amer. med. Assoc. **101**, 99 (1933). — *Judd, Faust* und *Dixon:* Zitiert nach Whipple und Z. Krebsforsch. **41**, 237 (1935). (Original: Carcinoma of the Islands of Langerhans with Metastases to the Liver Producing Hyperinsulinism. Report of Case. Western Jour. Surg., Bd. 42, S. 555—557, 1934.) — *Kalbfleisch:* Frankf. Z. Path. **50**, 462 (1937). — *Kaufmann:* Lehrbuch IX. und X. Auflage 1931, S. 986. — *Koch:* Arch. f. path. Anat. **216**, 25 (1914). — *Laidlaw:* Amer. J. Path. **14**, 125 (1938). — *Lane:* The Cytological characters of the Areas of Langerhans. Amer. J. Anat. **7**, 409 (1907). — *Lang:* Arch. f. path. Anat. **257**, 235 (1925). — *Le Comte:* J. med. Res. **29**, 251 (1913). — *Lloyd:* Bull. Hopkins Hosp. **45**, 1 (1929). — *Mac Callum:* Amer. J. med. Sci. **133**, 432 (1907). — *Marziani:* Arch. f. path. Anat. **271**, 625 (1929). — *Mathias:* Klin. Wschr. **1928**, 1934. — *McClenahan* und *Norris:* Amer. J. med. Sci. **177**, 93—97 (1929). — *Mielcarek:* Amer. J. Path. **11**, 527 (1935). — *Miyake:* Trans. Soci. Pathol. Japonicae. **23**, 116 (1933). — *Morse:* J. amer. med. Assoc. **51**, 1075 (1908). — *Natali:* Zbl. Path. Ref. **55**, 186 (1932). Orig. Tumori **14**, 244 (1928). — *Nicholls:* J. med. Res. **8**, 385 (1902). — *Nuboer:* Zbl. Path. **34**, 585 (1924). — *O'Leary* und *Womack:* Arch. Path. **17**, 291 (1934). — *Opie:* Jour. of exper. Med. **5**, 527 (1900/1901); **5**, 397 (1900/1901). — *Priesel:* Frankf. Z. Path. **26**, 453 (1922). — *Rabinovitsch* und *Barden:* Amer. J. med. Sci. **184**, 494 (1932). — *Reitmann:* Z. Heilk. **26**, 1 (1905). — *Rienhoff* und *Lewie:* Bull. Hopkins Hosp. **54**, 386—429 (1934). — *Rollett:* Frankf. Z. Path. **10**, 268 (1912). — *Romeis:* Taschenbuch der mikroskopischen Technik. 1928. — *Ross* und *Tomasch:* Arch. Surg. **28**, 223—231 (1934). — *Schmidt:* Zbl. Path. **31**, 499 (1921). — *Schneider:* Rev. Med. de la Suisse Rom. **44**, 222 (1924). — *Smith* und *Seibel:* Amer. J. Path. **7**, 723—739 (1931). — *Ssobolew:* Zbl. Path. **11**, 202 (1900). — Arch. f. path. Anat. **168**, 91 (1902); **177**, 123 (Anhang) (1904). — *Terbrüggen:* Beitr. path. Anat. **88**, 37 (1932). — *Thalhimer* und *Murphy:* J. amer. med. Assoc. **91**, 89—91 (1928). — *Tomkies:* Zitiert nach Whipple (Original: Adenoma of Islet Cells of Pancreas with Hyperinsulinism. Hypoglycemia, Operation and Recovery. Texas State J. Med., Bd. 28, S. 523, 1932). — *Walz:* Zbl. Path. **37**, 481 (1926). — *Warren:* Amer. J. Path. **2**, 335 (1926). — *Warren* und *Root:* Amer. J. Path. **1**, 415 (1925). — *Weichselbaum:* Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **119**, Abt. 3, 73 (1910). — *Weichselbaum* und Stangl: Wien. Wschr. **1902**, Nr 38. — *Whipple* und *Frantz:* Ann. Surg. **101**, 1299 (1935). — *Wilder:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **40**, 223 (1928). — *Wilder:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **112**, 192 (1930). — *Wilder, Allan, Power* und *Robertson:* J. amer. med. Assoc. **89**, 348 (1927). — *Wolf, Hare* und *Riggs:* Bull. Neurol. Inst. **3**, 232 (1932). — *Womack, Gnagi* und *Graham:* J. amer. med. Assoc. **97**, 831 (1931).

Printed in Germany.

Lebenslauf.

Ich, Masahiko Isaji, bin am 1. September 1896 als Sohn Naohiko Isajis in Gifuken (Japan) geboren.

Am 1. April 1904 trat ich in die Prima- und Sekundaschule „Yaotu" in Gifuken ein. Am 25. März 1912 absolvierte ich die Sekundaschule.

Am 11. März 1923 habe ich an dem Gymnasium „Nippon" zu Tokio das Reifezeugnis erhalten.

Am 25. April 1925 war ich in die medizinische Fakultät in der Universität von Nippon zu Tokio immatrikuliert.

Am 17. März 1931 promovierte ich die medizinische Fakultät, dann habe ich das staatliche ärztliche Diplom von der japanischen Regierung erhalten.

Ich wirkte als Arzt im Spital bei der Fischerei-Gesellschaft „Nitiro" in Tokio vom 1. April 1931 bis Ende September 1937.

Ich studierte vom 24. Oktober 1937 bis 15. Juli 1938 an der medizinischen Fakultät der Universität Bern in der Schweiz.

Seit 5. September 1938 bis Ende Mai 1939 war ich als Hospitant an dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Wien tätig.

Am 17. Mai 1939 war ich in die medizinische Fakultät der Universität Breslau immatrikuliert.

Seit 17. Juli 1939 bin ich als Volontärassistent an dem Pathologischen Institut der Universität Breslau tätig.

Breslau, den 20. Februar 1940.

Masahiko Isaji.